



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica

**Estado óxido-reductor sérico en pacientes con cáncer
de mama, sistema digestivo y sistema reproductor en el
Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2020**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología
Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

AUTOR

Omar Reynaldo ANCHANTE MAYANDÍA

ASESOR

Dra. Silvia SUAREZ CUNZA

Lima, Perú

2022



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Anchante O. Estado óxido-reductor sérico en pacientes con cáncer de mama, sistema digestivo y sistema reproductor en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2020 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Tecnología Médica; 2022.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Omar Reynaldo Anchante Mayandía
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	76391218
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-2272-2867
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Silvia Suárez Cunza
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08043525
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-7848-0102
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Miguel Hernán Sandoval Vegas
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08754382
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Heli Jaime Barrón Pastor
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09793154
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Lázaro Rubén Valdivieso Izquierdo
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06174536
Datos de investigación	

Línea de investigación	B.1.6.1. Factores de riesgo. Prevención y tratamientos: Neoplasia, Diabetes, Salud mental, Enfermedades cardiovasculares.
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Vicerrectorado de Investigación y Posgrado. Programa de Promoción de Tesis de Pregrado 2019. A19010204-PTPGRADO.
Ubicación geográfica de la investigación	<p>Edificio: Hospital Nacional Arzobispo Loayza País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima Latitud: -12.049542 Longitud: -77.042919</p> <p>Edificio: Instituto de Investigación de Bioquímica y Nutrición País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima Latitud: -12.057837 Longitud: -77.022943</p>
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2019 - 2022
URL de disciplinas OCDE	<p>Oncología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.21</p> <p>Bioquímica, Biología molecular https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.03</p>



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
 Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Medicina
Escuela Profesional de Tecnología Médica



“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”



Firmado digitalmente por SANDOVAL VEGAS Miguel Hernan FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 27.04.2022 17:03:17 -05:00

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Conforme a lo estipulado en el Art. 113 inciso C del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (R.R. No. 03013-R-16) y Art. 45.2 de la Ley Universitaria 30220. El Jurado de Sustentación de Tesis nombrado por la Dirección de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, conformado por los siguientes docentes:

Presidente: Dr. Miguel Hernán Sandoval Vegas
 Miembros: Dr. Heli Jaime Barrón Pastor
 Mg. Lázaro Rubén Valdivieso Izquierdo
 Asesor(a): Dra. Silvia Suarez Cunza

Se reunieron en la ciudad de Lima, el día 21 de abril del 2022, siendo las 09:00 horas, procediendo a evaluar la Sustentación de Tesis, titulado **“Estado Óxido-Reductor Sérico en Pacientes con Cáncer de Mama, Sistema Digestivo y Sistema Reprodutor en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2020”**, para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica del señor:

OMAR REYNALDO ANCHANTE MAYANDÍA

Habiendo obtenido el calificativo de:

..... **18**.....
 (En números)

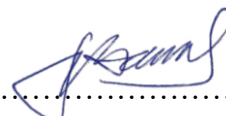
..... **DIECIOCHO**.....
 (En letras)

Que corresponde a la mención de:**MUY BUENO**.....

Quedando conforme con lo antes expuesto, se disponen a firmar la presente Acta.



.....
 Presidente
 Dr. Miguel Hernán Sandoval Vegas
 D.N.I.: 08754382



.....
 Miembro
 Dr. Heli Jaime Barrón Pastor
 D.N.I.: 09793154



.....
 Miembro
 Mg. Lázaro Rubén Valdivieso Izquierdo
 D.N.I.: 06174536



.....
 Asesor(a) de Tesis
 Dra. Silvia Suarez Cunza
 D.N.I.: 08043525

Datos de plataforma virtual institucional del acto de sustentación:

https: <https://us02web.zoom.us/j/85691645591?pwd=ZXh2ZmNsc3dmWjUwTnZnTnVjbU8rUT09>

ID:

Grabación archivada en:

DEDICATORIA

“A mi padre, por su apoyo incondicional;
a mi madre, por sus enseñanzas y
a mi hermano, por su ejemplo”

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todos los docentes sanmarquinos que me enseñaron en estos 5 años de estudios, en especial al Mg. José Antonio Paredes Arrascue, al Lic. Ricardo Rodríguez Torres, al Lic. Carlos Ortega Tumay, al Lic. Boris Valdivia Vizarraga y a la Dra. Silvia Suárez Cunza; docentes que ampliaron mi conocimiento crítico y dejaron ver su conocimiento sobre la realidad nacional de salud del país, lo cual tengo presente como mayor enseñanza. Al Instituto Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición “Alberto Guzmán Barrón” de la Facultad de Medicina “San Fernando” por ofrecerme la oportunidad de realizar el presente trabajo de investigación. A la Lic. Violeta Nolberto Sifuentes por su apoyo en la estadística del presente trabajo. Al servicio de Oncohematología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza y al Dr. Rolig Aliaga Chávez, por su calidez y apoyo desinteresado a la enseñanza en todas las áreas de la salud. Todos ellos sabiendo que el conocimiento es el bien intangible más trascendente para el desarrollo humano.

ÍNDICE

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
LISTA DE TABLAS	viii
LISTA DE GRÁFICOS	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES.....	2
1.2 IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN	5
1.3 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	6
1.4 OBJETIVOS	6
1.4.1 OBJETIVO GENERAL	6
1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	6
1.5 BASES TEÓRICAS.....	7
1.5.1 BASE TEÓRICA.....	7
1.5.1.1 CÁNCER.....	7
A) Definición y epidemiología.....	7
B) Etiología y fisiopatología	8
C) Diagnóstico.....	9
D) Tratamiento y pronóstico	10
1.5.1.2 CÁNCER DE MAMA.....	11
1.5.1.3 CÁNCER DE ESTÓMAGO	12
1.5.1.4 CÁNCER COLORRECTAL.....	13

1.5.1.5 CÁNCER DE PROSTATA.....	14
1.5.1.6 CÁNCER DE OVARIO	15
1.5.1.7 ESTADO ÓXIDO-REDUCTOR.....	16
A) Radicales libres y especies reactivas del oxígeno	16
B) Sistemas de defensa antioxidante	18
C) Daño oxidativo	19
D) Métodos de detección.....	19
1.5.2 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS	20
1.5.3 FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS	20
CAPÍTULO II: MÉTODOS.....	21
2.1 DISEÑO METODOLÓGICO	22
2.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	22
2.1.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	22
2.1.3 POBLACIÓN	22
2.1.4 MUESTRA Y MUESTREO.....	22
2.1.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	22
2.1.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	22
2.1.5 VARIABLES.....	23
2.1.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	24
2.1.7 PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	24
2.1.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	29
CAPÍTULO III: RESULTADOS.....	30
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	37

CAPÍTULO V: CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES	44
5.1 CONCLUSIONES	45
5.2 RECOMENDACIONES	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS	57

LISTA DE TABLAS

Tabla N° 1: Distribución de las muestras séricas según los grupos y tipos de cáncer.....	31
Tabla N° 2: Valor p de las pruebas ANOVA y Kruskal-Wallis para los ensayos FRAP, ABTS ⁺ , CUPRAC, TBARS, Proteínas Totales, Albúmina e Índice A/G.	35
Tabla N° 3: Valor p de las pruebas post-hoc para los ensayos ABTS ⁺ , TBARS e Índice A/G.....	36

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1: Especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno producidos en el metabolismo fisiológico celular.....	17
Gráfico N° 2: Mecanismos enzimáticos involucrados con las especies reactivas del oxígeno y especies reactivas del nitrógeno.	18
Gráfico N° 3: Resultados de los ensayos de capacidad antioxidante total FRAP, ABTS ⁺ y CUPRAC para los tres grupos de cáncer.....	32
Gráfico N° 4: Resultados de los ensayos de la medición del daño oxidativo TBARS para los tres grupos de cáncer.....	33
Gráfico N° 5: Resultados de los ensayos bioquímicos Proteínas Totales, Albúmina e Índice A/G para los tres grupos de cáncer.....	34

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer es una enfermedad heterogénea caracterizada por un crecimiento celular descontrolado en un tejido y posterior diseminación en el organismo. Se han propuesto muchas causas de su aparición y sostenibilidad, entre ellas, destaca el desequilibrio provocado por la disminución de los sistemas de defensa antioxidante y el aumento de las especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno.

OBJETIVO: Evaluar el estado óxido-reductor sérico en pacientes con cáncer de mama, cáncer del sistema digestivo y cáncer del sistema reproductor en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo de enero a marzo del año 2020. **DISEÑO**

DE ESTUDIO: Observacional-analítico, prospectivo, sin grupo control y transversal.

INSTITUCIÓN: Servicio de Oncohematología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza y el Instituto Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición “Alberto Guzmán Barrón” de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. **MATERIALES**

Y MÉTODOS: Se analizaron 44 muestras séricas que fueron separadas en tres grupos de cáncer. A cada muestra se analizó la capacidad antioxidante total mediante los ensayos FRAP, ABTS⁺⁺ y CUPRAC; determinación de daño oxidativo por el ensayo TBARS y determinaciones bioquímicas por los ensayos de proteínas totales, albúmina e índice A/G. **RESULTADOS:** Se halló diferencia significativa en los ensayos

ABTS⁺⁺, TBARS e índice A/G en la comparación de los tres grupos de cáncer ($p < 0.01$). Las pruebas post-hoc mostraron diferencia significativa para el ensayo ABTS⁺⁺

en los grupos cáncer del sistema digestivo – cáncer del sistema reproductor y cáncer de mama – cáncer del sistema reproductor ($p < 0.01$ y $p < 0.05$ respectivamente); en el ensayo TBARS, los grupos cáncer de mama – cáncer del sistema reproductor y

cáncer del sistema digestivo – cáncer del sistema reproductor ($p < 0.01$ y $p < 0.05$ respectivamente) y en el ensayo de índice A/G, los grupos cáncer de mama – cáncer del sistema digestivo y cáncer de mama – cáncer del sistema reproductor ($p < 0.01$ en ambos casos).

CONCLUSIONES: Los ensayos ABTS⁺⁺, TBARS e índice A/G pueden servir como indicadores potenciales para la determinación de la actividad óxido-reductora en pacientes con los grupos de cáncer estudiados.

PALABRAS CLAVES: Cáncer, Especies reactivas de oxígeno, daño oxidativo, efecto antioxidante.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cancer is a heterogeneous disease characterized by uncontrolled cell growth in a tissue and subsequent dissemination in the body. Many causes have been proposed for its appearance and sustainability, among them, the imbalance caused by the decrease in antioxidant defense systems and the increase in reactive oxygen and nitrogen species stand out. **OBJECTIVE:** To evaluate the serum oxidation-reduction status in patients with breast cancer, cancer of the digestive system and cancer of the reproductive system at the Arzobispo Loayza National Hospital from January to March 2020. **STUDY DESIGN:** Observational-analytical, prospective, without control group and transversal. **INSTITUTION:** Oncohematology Service of the Arzobispo Loayza National Hospital and the "Alberto Guzmán Barrón" Biochemistry and Nutrition Research Center Institute of the National University of San Marcos. **MATERIALS AND METHODS:** 44 serum samples that were separated into three cancer groups were analyzed. Each sample was analyzed for total antioxidant capacity using the FRAP, ABTS^{•+} and CUPRAC assays; determination of oxidative damage by the TBARS assay and biochemical determinations by the total protein, albumin and A/G relation assays. **RESULTS:** Significant difference was found in the ABTS^{•+}, TBARS and A/G relation assays in the comparison of the three cancer groups ($p < 0.01$). Post-hoc tests showed a significant difference for the ABTS^{•+} assay in the digestive system cancer – reproductive system cancer and breast cancer – reproductive system cancer groups ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively); in the TBARS assay, the breast cancer – reproductive system cancer and digestive system cancer – reproductive system cancer groups ($p < 0.01$ and $p < 0.05$ respectively) and in the A/G relation assay, the breast cancer – digestive system cancer and breast cancer – reproductive system cancer ($p < 0.01$ in both cases). **CONCLUSIONS:** The ABTS^{•+}, TBARS and A/G relation assays can serve as potential indicators for the determination of oxidation-reduction activity in patients with the cancer groups studied.

KEY WORDS: Cancer, reactive oxygen species, oxidative damage, antioxidant effect.

LISTA DE ABREVIATURAS

4-HNE: 4 - hidroxinonenal

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AAEAC: Capacidad antioxidante equivalente a ácido ascórbico

CA 15- 3: Antígeno del carbohidrato 15-3

Caco-2: Células del carcinoma colorrectal humano

CAT: Catalasa

CEA: Antígeno carcinoembrionario

ERNS: Especies reactivas del nitrógeno

EROs: Especies reactivas del oxígeno

HAT: Transferencia de átomos de hidrógeno

iNOS: Óxido nítrico sintasa inducible

MDA: Malondialdehído

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

SET: Transferencia de electrones libres

SOD: Superóxido dismutasa

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES

López Daniel y col.⁽¹⁾ (2008). “Poder antioxidante y daño celular en el carcinoma de próstata”, señalan que los procesos malignos de proliferación celular están relacionados a la capacidad de producir estrés oxidativo y peroxidación lipídica de la membrana celular, alterando el ADN y sus mecanismos de replicación celular. El objetivo fue determinar y comparar el poder antioxidante, el daño celular por peroxidación lipídica y el daño de membrana en personas aparentemente normales y en aquellos pacientes con carcinoma de próstata. Los resultados obtenidos del total de 19 casos, 6 presentaron carcinoma de próstata; 8 de ellos presentaron hiperplasia benigna de próstata con componente de prostatitis crónica; 3 pacientes con hiperplasia prostática y atrofia glandular y 2 casos con hiperplasia benigna de próstata aislada. El MDA, que se realizó mediante el método de N – metil – 2 – fenilindol, se encontró aumentado en 15 pacientes y 4 fueron normales siendo aquellos que no tenían prostatitis crónica en su histología (valores referenciales de 0.5 a 0.8 Umol/L). Para evaluar el poder antioxidante, se utilizó la técnica del radical catiónico ABTS^{•+}. Se encontró que en 13 pacientes el valor fue menor a 1.30 mmol/L, en 4 casos superó el valor de 1.77 mmol/L y en 2 casos persistieron los valores normales. Los resultados de los pacientes controles tuvieron valores normales en las mediciones descritas (1.30 – 1.70 mmol/L). Las conclusiones fueron que los pacientes con carcinoma de próstata o procesos reactivos, como la prostatitis crónica y la prostatitis atrófica presentan una disminución de poder antioxidante y un aumento de la peroxidación lipídica.

Hecht Fabio y col.⁽²⁾ (2016). “The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy”, explican que los procesos cancerígenos relacionados con la aparición del cáncer de mama (CM) involucra un severo daño en el ADN de las células de la mama, evidenciándose en las altas concentraciones 8-hidroxi-2´deoxiguanosina (8-OHdG) en los estadios iniciales; en consecuencia, es probable que se produzcan alteraciones en la secuencia genómica y sean blanco de las especies reactivas del oxígeno inducidas por los estrógenos. Por otro lado, también se menciona al gen *sod2*, la cual es considerada un gen supresor de tumores, se encuentra pobremente expresada en el CM; por ello, se explica que su sobreexpresión puede inhibir la proliferación de una variedad de tipo de células cancerosas mamarias en incluso pancreáticas; contrario al gen *sod1*, que sí está sobreexpresada en este tipo de

cáncer, pero sin tener este efecto antiproliferativo. Asimismo, se describe el rol del factor de transcripción B nuclear (NFR-2) en el control de la síntesis de glutatión y de otras moléculas que se encargan de la disminución del daño genotóxico y oxidativo en el CM. Además, se destaca la función del gen BRCA1, que se describe como estimulador de la expresión de NFR-2 con consecuencias importantes para la función de la supresión tumoral específica del tejido, pues se ha demostrado que las células deficientes en BRCA1 sufren niveles elevados de EROs debido a una baja respuesta antioxidante mediada por una insuficiente actividad de la NRF-2. Por otro lado, el estrés oxidativo relacionado con la deficiencia de BRCA1 podría ser perjudicial para la supervivencia de las células cancerosas, pero el tratamiento con estrógenos restaura, a través de NRF-2, su capacidad antioxidante, asegurando el mantenimiento del microambiente tumoral.

Saed Ghassan y col. ⁽³⁾ (2017). “Updates of the role of oxidative stress in pathogenesis of ovarian cancer”, explican que las células del cáncer de ovario expresan un estado prooxidante persistente, pues la evidencia sugiere que los pacientes con este tipo de cáncer tienen niveles reducidos de antioxidantes circulantes y, que en una situación crónica, establece un estado de estrés oxidativo; viéndose más específicamente en el cáncer epitelial de ovario (EOC), donde se ha demostrado un aumento en la expresión de iNOS, mieloperoxidasa (MPO) y NADPH oxidasa; pero también, en el EOC se observa apoptosis reducida por la inhibición de las iNOS, indicando un fuerte vínculo entre la apoptosis y las vías NO/iNOS; además, se observó un aumento considerable de la S-nitrosilación de la caspasa-3, relacionándose con la disminución significativa de su actividad al modularse negativamente, lo cual propone un mecanismo de apoptosis retardada en estas células, manteniendo así el microambiente tumoral.

Se destaca también el rol de la MPO y su expresión como un agente importante en la regulación de los diversos mecanismos de apoptosis; además, la MPO puede servir como fuente de hierro libre bajo estrés oxidativo, reaccionando con el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y catalizando la generación de radicales hidroxilos altamente reactivos (HO[•]), aumentando así el estrés oxidativo y que a su vez aumenta las concentraciones de hierro libre por la reacción de Fenton y Haber-Weiss. Debido a

estas evidencias experimentales se están considerando como potenciales biomarcadores para la detección precoz del cáncer de ovario.

Atay Ahmet y col. ⁽⁴⁾ (2017). “Oxidative stress and gastrointestinal system cancers”. Describen al cáncer de estómago (CE) como una enfermedad con una etiología multifactorial, destacando el papel del *Helicobacter pylori* como principal causante de la aparición del CE, destacando 2 factores de virulencia de esta bacteria como los principales promotores de la actividad. El CagA, una oncoproteína que induce la inflamación mediada por citocinas y la VacA, que es otro factor de virulencia asociado a la aparición de las especies reactivas del oxígeno, ambas provocando la peroxidación de lípidos y la consecuente aparición de moléculas como el MDA, el 4-hidroxi nonenal (4-HNE), la 8-iso-prostaglandina (8-PGF) y la 8-hidroxi desoxiguanosina (8-OHdG). Se explica también cómo el rol de las especies reactivas del oxígeno tiene un gran impacto en el mantenimiento del microambiente celular en un estado pro-oxidante en los procesos carcinogénicos relacionados al CE, destacando la función dual del factor de transcripción B nuclear (NFR-2), el cual tiene una función reguladora de los sistemas antioxidantes e inhibición de la oncogénesis; y, por otro lado, tiene un rol protector para las células cancerosas mediante la supresión de la apoptosis.

Carini Francesco y col. ⁽⁵⁾ (2017). “Colorectal carcinogenesis: role of oxidative stress and antioxidants”, señalan que la aparición del cáncer colorrectal se debe a la interacción de múltiples factores asociados a los estilos de vida, el entorno y la carga genética, acentuando el papel de los procesos metabólicos oxidativos y cómo estos procesos pueden tener un efecto mayor en la progresión, aparición y mantenimiento del cáncer. Se destaca la función de varios antioxidantes y cómo estos interactúan cuando está presente el cáncer colorrectal como, por ejemplo, el rol de los polifenoles en la microbiota intestinal y su unión estrecha con la mucosa intestinal resultando en un efecto antitumoral y la modulación del sistema inmunológico. Los polifenoles como la quercetina, han demostrado que juega un papel en la inhibición de la tumorogénesis del colon, modulando la actividad y expresión de los receptores de estrógeno ERβ. Las antocianinas, han demostrado tener efectos que disminuyen la producción de radicales libres y además de inhibir el desarrollo del cáncer colorrectal mediante mecanismos antiproliferativos y apoptóticos como, por ejemplo, a través de la desmetilación de los

genes supresores de tumores. Asimismo, el tocoferol, con mayor actividad inhibidora sobre el cáncer colorrectal, induce la apoptosis, reduciendo de esta manera el proceso inflamatorio y previniendo la formación de colonias celulares. Además, existen otras sustancias destacables para combatir el cáncer colorrectal como los carotenoides, las catequinas, la curcumina y la vitamina C.

En base a lo hallado con las investigaciones descritas se pretende responder a la siguiente pregunta: ¿Existen diferencias en el estado óxido-reductor sérico entre los pacientes con cáncer de mama, cáncer del sistema digestivo y cáncer del sistema reproductor en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2020?

1.2 IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

En los últimos años, los estudios de los radicales libres y el metabolismo oxidativo explican parcialmente los procesos patológicos de muchas enfermedades; sin embargo, se necesitan más estudios que respalden los estudios ya realizados para una mejor comprensión de esta enfermedad. Los estudios de laboratorio clínico contribuyen al diagnóstico y al seguimiento del cáncer, así como de otras enfermedades, pues los analitos plasmáticos reflejan los cambios metabólicos a nivel tisular. Los resultados que se obtienen aportan mayor información para el manejo clínico de los pacientes, especialmente en los estadios iniciales del cáncer.

Por otro lado, se desea hacer conocer los métodos de laboratorio empleados en el presente estudio como base para investigaciones futuras y, con suficiente evidencia de significancia clínica, poder aplicarlas al perfil de rutina en las pruebas de laboratorio, aportando así información concisa y rápida para que se pueda realizar el diagnóstico clínico de manera más acertada y con menor costo.

La falta de estudios en el ámbito nacional es una limitante para poder establecer características propias entre la relación del cáncer con el estado óxido-reductor sérico evaluados en la población. Por este motivo, surge la necesidad de proporcionar información nueva que sea representativa de nuestra realidad. Así, se tiene como finalidad contribuir al campo del conocimiento científico, ampliar los conocimientos sobre el cáncer y ser fuente de conocimiento para futuras investigaciones.

1.3 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

La literatura refería que los tipos de cáncer más incidentes y prevalentes en el Perú eran el cáncer de cérvix, piel y estómago. Al momento de la ejecución de la tesis, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, la prevalencia e incidencia no coincidieron con lo reportado; por tanto, se hizo un cambio en el momento de la recolección de las muestras, eligiendo los más prevalentes e incidentes en el momento de la recolección (enero - marzo del 2020).

Además, debido a la pandemia por el COVID-19, la etapa de recolección de las muestras tuvo que ser reducida, limitándose finalmente a trabajar con las muestras patológicas recolectadas en los tres meses.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el estado óxido-reductor sérico en pacientes con cáncer de mama, cáncer del sistema digestivo y cáncer del sistema reproductor en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo de enero a marzo del año 2020.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar la relación de los cánceres estudiados con cada indicador del estado óxido-reductor.
- Determinar los indicadores del estado óxido reductor más significativos para cada cáncer.

1.5 BASES TEÓRICAS

1.5.1 BASE TEÓRICA

1.5.1.1 CÁNCER

A) Definición y epidemiología

El cáncer es el nombre que se le da a un conjunto de condiciones patológicas en la cual hay un crecimiento descontrolado de células en un determinado tejido y posterior diseminación de las mismas en el organismo. Según la OMS “el cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolada de células que puede aparecer en cualquier parte del organismo”⁽⁶⁾.

El cáncer es una enfermedad muy prevalente a nivel mundial. Análisis estadísticos del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. señalaron que para el año 2018 serían diagnosticados 1 735 350 casos nuevos de cáncer y que de éstos 609 640 personas morirían por la enfermedad. Además, se estimó que los tipos de cáncer más comunes en el año 2018 serían el cáncer de mama, cáncer de pulmón, bronquios, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino cáncer de colon y recto, el melanoma de piel y el cáncer de vejiga, el linfoma no Hodgkin, el cáncer de riñón y pelvis renal, el cáncer de páncreas y el cáncer de hígado. Con gastos anuales de 147 mil millones de dólares en 2017, datos que tendrían variación en función al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia del cáncer⁽⁷⁾.

Datos estadísticos revisados en el Boletín Epidemiológico del Ministerio de Salud (2017) muestran, a nivel nacional, el registro de 9 805 casos de cáncer en 50 hospitales del país, de los cuales el 66.6% corresponde a pacientes del sexo femenino y el 34.4% a pacientes del sexo masculino. La mayor frecuencia de casos del sexo masculino se encontraba entre los 60 y 79 años de edad (49.2%); mientras que las mujeres la frecuencia se encontraba entre los 45 y 59 años de edad (50.2%). Los tipos de cáncer más frecuentes fueron, independientemente del sexo los de cérvix (21.9%), piel (12.3%) y estómago (11.4%). En el sexo masculino los tipos de cáncer más frecuentes fueron los de estómago (19.2%), piel (16.2%) y próstata (14.1%); mientras que en el sexo femenino los más frecuentes fueron los de cérvix (32.9%), mama (13.2%) y piel (11.4%). Además, el mismo informe precisa que “los cánceres fueron detectados con

mayor frecuencia cuando los pacientes acudieron a un establecimiento de salud por los síntomas ocasionados por el cáncer (presentación clínica con síntomas), que representó el 65.7% de todos los casos, indicando que el diagnóstico se realizaba tardíamente”⁽⁸⁾.

B) Etiología y fisiopatología

La etiología del cáncer es multifactorial y no debe ser pensada como una enfermedad de causa única. En la gran mayoría de los tipos de cáncer el factor ambiental es el que predomina con un 90 a 95% y el porcentaje restante es por factores genéticos. Factores externos como dietas desbalanceadas, la exposición a productos químicos, radiación y factores internos como la autoinmunidad e inflamación que, combinados a un estilo de vida poco saludable, puede conllevar al aumento de probabilidad de padecer algún tipo de cáncer⁽⁹⁾. Asimismo se ha destacado el rol del estrés psicológico como causa de aparición y mantenimiento en varios tipos de cáncer, las situaciones de angustia y depresión, pueden acarrear efectos somáticos expresados en procesos de inflamación crónica, mala reparación del ADN y una baja actividad inmunológica, primordialmente de las células *natural killers* (NK) y los linfocitos T citotóxicos; relacionando así conceptos del campo de la psicología, inmunología y neurología⁽¹⁰⁾.

El mecanismo fisiopatológico del cáncer, independientemente del lugar anatómico de donde se origine, se explica en la presencia de un gran número de factores que pueden actuar en conjunto o de manera autónoma. Por lo general, las células cancerosas se originan por el desequilibrio entre la proliferación celular y los mecanismos de apoptosis. El proceso de origen de las células cancerosas se denomina carcinogénesis y se menciona que el desequilibrio a nivel genético se debe a un aumento de la función de los denominados protooncogenes (genes codificadores de proteínas que impulsarán la proliferación celular) y, al mismo tiempo, la disminución de la función de los genes supresores de tumores (genes codificadores de proteínas que impulsarán mecanismos de apoptosis), producto de las mutaciones a la que los genes pueden estar expuestos. Para que estas mutaciones modifiquen el ambiente celular, deben darse dos eventos fundamentales que son propios a todas las células tumorales: la constante inestabilidad genómica, manifestándose en la acumulación de constantes mutaciones y la falla en el sistema del control de la integridad genética y; por otro lado, la inflamación tumorigénica, que es el mecanismo involucrado en el soporte nutricional y funcional

para la adaptación, y progresión y crecimiento tumoral⁽¹¹⁾. Además, los autores Hanahan y Weinberg⁽¹²⁾ en el año 2000, luego de una revisión de la literatura descrita hasta ese entonces, describieron seis características que son comunes a todas las células tumorales: La independencia a las señales de crecimiento, insensibilidad a estímulos que inhiben el crecimiento, invasividad y metástasis, evasión de la apoptosis, potencial ilimitado de replicación y angiogénesis sostenida. Posteriormente, los mismos autores en el año 2011, describieron dos características más: La reprogramación del metabolismo energético y la evasión de la autodestrucción inmune.

C) Diagnóstico

Las condiciones para un certero diagnóstico y tratamiento del cáncer se basan en tres pilares: detección temprana de la enfermedad, tipo de cáncer detectado y óptima respuesta a los tratamientos. El que no se cumpla uno de estos tres criterios no significa que no haya una recuperación pronta y óptima; sin embargo, es más probable que se preste a ciertas complicaciones en el transcurso del tratamiento y la recuperación. Según la OMS “el diagnóstico del cáncer en una fase tardía y la imposibilidad de recibir tratamiento condenan a muchas personas a sufrimientos innecesarios y a una muerte precoz”; para evitarlo, la OMS propone tres medidas para ayudar al diagnóstico temprano del cáncer. Primero en la concientización de la población sobre los síntomas y la asistencia médica, segundo en la inversión en el fortalecimiento de equipamiento y personal de salud y tercero en asistencia por un tratamiento seguro y eficaz de los pacientes⁽¹³⁾.

Los métodos que se utilizan inicialmente para diagnosticar un tipo de cáncer primario de origen desconocido se apoyan en pruebas generales, en su mayoría, técnicas macroscópicas para localizar la neoplasia. Aquí se encuentran los estudios por imágenes, estudios de endoscopia, estudios de biopsias por anatomía patológica, estudios de genética y biología molecular y los análisis que se realizan en sangre⁽¹⁴⁾. A través de estos últimos, se utilizan diversos ensayos que sirven para guiar y especificar el diagnóstico con respecto a las pruebas generales, como por ejemplo la prueba de hemograma completo, análisis electroforéticos de proteínas en sangre, pruebas de marcadores tumorales, análisis de células tumorales circulantes, entre otros⁽¹⁵⁾.

Además, también se utilizan pruebas de laboratorio de uso rutinario que sirven de apoyo en el seguimiento de muchos tipos de cánceres, algunos inclusive se encuentran en estudios para demostrar su propósito, como la determinación de albúmina sérica, relación albúmina-globulina y lipoproteínas de baja densidad ^{(16) (17) (18)}.

Según la Asociación Española del Cáncer “el objetivo es obtener información necesaria para diagnosticar el problema de salud y confirmar que produce los síntomas por los que el paciente acude a consulta”⁽¹⁹⁾. Asimismo, algunos tipos de cáncer no se pueden detectar precozmente por la falta de síntomas en estadíos tempranos y que no todos los tumores necesariamente se diagnostican en lesiones premalignas.

D) Tratamiento y pronóstico

Existen muchos medios para el tratamiento del cáncer, pero el enfoque para el tratamiento, según el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. “dependerá del tipo de cáncer y de lo avanzado que esté”, la edad y los factores genéticos pueden alterar el tratamiento y la respuesta al mismo⁽²⁰⁾. Los principales tipos de tratamiento contra el cáncer son la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, la inmunoterapia, la terapia dirigida, la terapia hormonal, la terapia con células madre, la medicina de precisión, entre otros. Sin embargo, por muy excelentes que sean los estos tratamientos, se menciona que en muchos de ellos y, dependiendo de la intensidad de los mismos, pueden ocasionar efectos secundarios que podrían influir en la pronta recuperación del paciente tratado⁽²¹⁾.

El pronóstico del cáncer se evalúa una vez realizado el tratamiento. Según el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. “el pronóstico puede ser afectado por muchos factores como la localización del cáncer, la etapa de detección y la respuesta al tratamiento”⁽²²⁾. El pronóstico se evalúa en base a la decisión del médico con respecto a la respuesta al tratamiento que lleva el paciente, además del uso de estadísticas de supervivencia de los diferentes tipos de cáncer que han sido recabados por otros investigadores a lo largo de los años. Las estadísticas no predicen con exactitud un pronóstico acertado para el paciente; por ello, si esto es mayor, podría beneficiarse por los tratamientos y las nuevas formas de detección del cáncer. Asimismo, el paciente tiene derecho a saber el pronóstico de la enfermedad que padece y ser partícipe en la toma de decisiones como

la aceptación del tratamiento, la elección del mejor tratamiento y cómo este desee manejar los efectos secundarios al tratamiento⁽²²⁾.

1.5.1.2 CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es uno de los tipos de cáncer más frecuente en mujeres en los países desarrollados y, según cifras de la OPS⁽²³⁾ y la OMS⁽²⁴⁾, es el principal tipo de cáncer con mayor mortalidad a escala mundial. Se caracteriza por una proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células con genes mutados, que normalmente actúan suprimiendo o estimulando el ciclo celular en los diversos tipos de células que se encuentran en el tejido mamario. Según la sociedad americana del cáncer, el tiempo de supervivencia estimado en 5 años es de 90%⁽²⁵⁾.

Esta enfermedad se caracteriza por una gran heterogeneidad clínica, histológica y genética, relacionada con las transiciones demográficas entre los países; considerando los factores de riesgo reproductivos y los inadecuados estilos de vida, esto último, común a la mayoría de tipos de cáncer⁽²⁶⁾. No hay un origen conocido en cuanto su aparición, pero se sabe que influyen diversos tipos de factores de riesgo que se han descrito en los múltiples estudios, destacan el tabaquismo, el alcohol, obesidad provocada por una dieta inadecuada (especialmente en fibras) y alto contenido graso⁽²⁷⁾. Un estudio en el año 2015, el cual tuvo como objetivo rescatar información más precisa para detallar más factores de riesgo mostró que factores como la menarquia precoz, menopausia tardía, consumo de anticonceptivos orales, entre otros, puede incrementar considerablemente la aparición del cáncer⁽²⁷⁾.

El diagnóstico dependerá de la clínica del paciente, del estadio del cáncer y el criterio médico para diagnosticar la enfermedad. En primer lugar, existen herramientas que ayudan a su detección temprana, caracterizadas por ser no invasivas y dar valiosa información, destacando los métodos por imágenes. Entre ellas podemos mencionar la mastografía, el ultrasonido y la resonancia magnética⁽²⁸⁾. En las técnicas de laboratorio destacan las pruebas anatomopatológicas, que son las que tienen mayor importancia en el diagnóstico del cáncer, seguidas de las técnicas inmunohistoquímicas que, además de diagnóstico, sirven también como marcadores de pronóstico y monitoreo en el tratamiento. Asimismo, los marcadores tumorales como el CA 15-3y el CEA son utilizados para el monitoreo y control del paciente⁽²⁹⁾. El tratamiento varía

dependiendo del avance de la enfermedad y la condición del paciente (estadíos tempranos del cáncer de mama tienen un mejor pronóstico con respecto a los estadíos avanzados); los más utilizados son la quimioterapia, inmunoterapia, farmacoterapia, entre otros; estas pueden ser aisladas o bien una combinación de estas con criterios previamente establecidos⁽³⁰⁾.

Un estudio del cáncer de mama relacionado con la dieta realizado por Kunradi Vieira⁽³¹⁾, muestra que los hábitos alimenticios excesivos con alto contenido de grasas provenientes de aceites y origen animal tienen mucha influencia en la aparición y mantenimiento del estrés oxidativo. Asimismo, otro estudio similar realizado por Castroy col.⁽³²⁾, mencionan que los estilos de vida poco saludables como el alcohol, podrían desencadenar, a largo plazo, desequilibrios del estado óxido-reductor, teniendo como consecuencia la aparición del cáncer de mama.

1.5.1.3 CÁNCER DE ESTÓMAGO

El cáncer de estómago es el quinto cáncer más común, representando el 6.8% de todos los tipos de cáncer registrados y es la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo con un 8.8% del total⁽³³⁾. Según la sociedad americana del cáncer, el tiempo de supervivencia estimado en 5 años es de 31%⁽²⁵⁾. En cuanto a su etiología debe considerarse como multifactorial; como factores intrínsecos puede señalarse a los que están relacionados con la predisposición genética de cada persona y, como factores extrínsecos, a los hábitos y estilos de vida como la dieta inadecuada, obesidad, consumo de tabaco, alcohol, entre otros, que puedan conllevar a la aparición del cáncer. En cuanto a los factores extrínsecos, el principal agente etiológico asociado al cáncer gástrico es la bacteria *Helicobacter pylori*. Asimismo, enfermedades asociadas a la mucosa gástrica como la gastritis y los pólipos gástricos también contribuyen a la aparición de los procesos neoplásicos⁽³⁴⁾.

El diagnóstico se realiza, principalmente a través de la radiografía de estómago, endoscopia exploratoria y el diagnóstico anatomopatológico, con la finalidad de observar las lesiones pre malignas asociadas a neoplasias *in situ*⁽³⁵⁾. El tratamiento se realiza en función al estadio de la neoplasia en diagnóstico y es aplicado desde diferentes líneas, como el tratamiento quirúrgico, quimioterapéutico y farmacológico. La prevención puede tener un impacto en la reducción de la incidencia del cáncer de

estómago, debido a que en gran parte su aparición surge a través de los factores relacionados a la dieta, resaltando el consumo de frutas y verduras que protegen la mucosa gástrica a través de los antioxidantes como el ácido ascórbico y el beta caroteno, que han demostrado su eficacia en la reducción experimental en el desarrollo del cáncer; por otro lado, el consumo de alimentos salados, ahumados, picantes y aquellos que contienen nitrosaminas están asociados al caso contrario⁽³⁶⁾.

Los estudios del cáncer de estómago en relación al metabolismo oxidativo resaltan la asociación con la bacteria *Helicobacter pylori*, según Morales Díaz y col.⁽³⁷⁾; esta interacción es la principal causa de aparición de gastritis crónica. El mantenimiento de este ambiente desfavorable, en caso no sea adecuadamente controlado, puede evolucionar a una lesión precancerosa; otro estudio realizado por Sezikli y col.⁽³⁸⁾, menciona las posibles funciones protectoras de la vitamina C y E en el cáncer gástrico asociado al *Helicobacter pylori*, que sugieren que la vitamina C participa en la disminución de las reacciones de oxidación, elimina las especies reactivas del oxígeno y disminuye la cantidad de N - nitrosaminas en el jugo gástrico. Al igual que la vitamina E, que cumple una función protectora al alterar la vía de peroxidación, previniendo el daño oxidativo.

1.5.1.4 CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) es un tipo de neoplasia que incluye el cáncer de colon, apéndice y recto. Igual que los otros tipos de cáncer, se genera por la proliferación anómala, rápida y desorganizada de las células que lo conforman. El cáncer de colon ocupa uno de los primeros puestos a nivel mundial en cuanto a prevalencia y se encuentra más en los países occidentales⁽³⁹⁾. Según la sociedad americana del cáncer, el tiempo de supervivencia estimado en 5 años es de 64%⁽²⁵⁾.

La etiopatogenia del CCR es multifactorial, tanto el entorno y la carga genética están muy ligados en su aparición. Los factores de riesgo predominantes son la presencia de pólipos, la obesidad y la dieta; estos dos últimos abarcan mayores estudios en comparación con los demás factores: el alcohol, las dietas abundantes en grasas y poca fibra que aumentan la posibilidad de padecer CCR, apareciendo mayormente entre edades de 50 a 70 años⁽⁴⁰⁾, un estudio realizado por Mandal⁽⁴¹⁾, toma como factores de riesgo la edad, la actividad física, la dieta, la obesidad, la composición del microbioma

y la inflamación crónica; asimismo, enfermedades relacionadas como el síndrome de Crohn, síndrome de Lynch y la poliposis adenomatosa familiar contribuyen a una mayor de posibilidad de tener cáncer colorrectal.

En cuanto al diagnóstico se toma como primera instancia las metodologías menos invasivas, como la colonoscopia y la colonografía; también el estudio de las heces por laboratorio, destacando pruebas como inmunoquímica fecal, test de sangre oculta y prueba de ADN en heces, con la finalidad de detectar algún indicio temprano de CCR⁽⁴²⁾. El tratamiento dependerá del estadio en el que se encuentre en el momento del diagnóstico, los estadios iniciales en el CCR tienen más posibilidad de sobrevivir en comparación con un diagnóstico en estadio avanzado, lo cual dificulta el tratamiento y la recuperación del paciente⁽⁴³⁾.

En cuanto a las investigaciones relacionadas con el estado óxido-reductor en el CCR, Wang y col.⁽⁴⁴⁾, mencionan que se puede generar un estado de estrés oxidativo inducido en la colitis ulcerosa, debido a lesiones por grupos carbonilos como el MDA y el 4-HNE y, en situación crónica, puede asociarse a la aparición del CCR. También, en un estudio *invitro* realizado por Pettersen y col.⁽⁴⁵⁾, con dos tipos de líneas celulares del cáncer de colon (SW620 y caco-2) señalan que estas células pueden generar estrés oxidativo al ser inducidas con el ácido docosahexanoico y sus derivados.

1.5.1.5 CÁNCER DE PROSTATA

El carcinoma de próstata es una neoplasia que constituye la segunda causa de muerte en hombres a nivel mundial con una incidencia de 330000 casos anuales. Es una “enfermedad silenciosa”, debido a que no se presentan síntomas ni signos evidentes durante el avance de la enfermedad, puede pasar hasta diez años hasta la aparición de los primeros síntomas evidentes, para lo cual el tumor puede haber avanzado y en el momento del diagnóstico pueda tener pronóstico desfavorable⁽⁴⁶⁾. Según la sociedad americana del cáncer, el tiempo de supervivencia estimado en 5 años es de 98%⁽²⁵⁾.

El diagnóstico del carcinoma de próstata es dificultoso en un inicio, por lo que se considera asintomático. La presencia de síntomas evidentes sugiere enfermedad de avance local o posible metástasis los cuales, en su mayoría, son irritativos u obstructivos⁽⁴⁷⁾. Se considera en primera instancia el examen de tacto rectal, de gran

utilidad clínica; el examen del antígeno prostático específico (PSA), un marcador sérico que mide una enzima proteasa sérica cuya mayor concentración (valores normales menos de 4 ng/mL) significa mayores posibilidades de que el cáncer de próstata sea local o diseminado y por último, la ecografía transrectal, que ayuda a observar el tamaño del tumor complementándose con el examen exploratorio del tacto rectal⁽⁴⁸⁾. El tratamiento dependerá del estadio en el que se encuentre el cáncer, se incluye principalmente los tratamientos hormonales, así como la quimioterapia, inmunoterapia y la cirugía o una combinación de estos⁽⁴⁷⁾.

Los estudios del cáncer de próstata y su relación con el estado óxido-reductor resaltan en demostrar la relación de las especies reactivas del oxígeno con el daño a las células del tejido prostático, así como sus posteriores efectos. Un estudio realizado por López et al⁽¹⁾, con pacientes que presentaron diversas patologías relacionadas a la próstata, determinaron que hay un aumento de la peroxidación lipídica y una disminución de la capacidad antioxidante.

1.5.1.6 CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario es una neoplasia caracterizada por la proliferación anormal, rápida y descontrolada de las células que conforman dicho tejido; se presentan 3 tipos según su origen histológico: en las células epiteliales (más del 90% de casos), células germinales y células estromales. A nivel mundial, tiene una elevada causa de muerte, representando el 4% de los cánceres en mujeres; además de presentarse en todas las edades, pero con mayor prevalencia en mujeres de 40 a 70 años, con mayor presencia en los países occidentales⁽⁴⁹⁾. Según la sociedad americana del cáncer, el tiempo de sobrevivida estimado en 5 años es de 93%⁽²⁵⁾.

Los factores de riesgo asociados a este tipo de cáncer son la nuliparidad, menarquia temprana, infertilidad, menopausia tardía, edad avanzada, desequilibrio hormonal e historia familiar de algún tipo de cáncer ovárico, colon o mama. Por ser una “enfermedad silenciosa”, los síntomas insidiosos e inespecíficos ayudan a dificultar el diagnóstico, encontrándose en un 70 a 75% de los casos en estadios avanzados⁽⁵⁰⁾. Al ser un órgano interno dificulta la realización de pruebas de tacto como en otros órganos como la mama, tiroides, etc. Por lo cual las pruebas de diagnóstico rápido involucran la ecografía abdominal o transvaginal, además de complementarlo con la prueba de

CA 125 en el suero. El estudio anatomopatológico sigue siendo la principal herramienta de diagnóstico para la detección del cáncer de ovario que, si se llega a diagnosticar en los estadios iniciales (I y II), el porcentaje de muertes podría reducirse a la mitad⁽⁵¹⁾.

El tratamiento dependerá del tipo de cáncer y del estadio en que se encuentre; además de la diferenciación de la misma. El tratamiento inicial mayormente es quirúrgico, supeditado al tamaño del tumor; seguido de dosis de quimioterapias en diferentes niveles. Los tipos de cáncer germinales son los que tienen más probabilidad de reincidencia en el 75 % de los casos, por lo cual disminuyen las posibilidades de su tratamiento⁽⁴⁹⁾.

Los estudios del cáncer de ovario relacionados con el estado óxido-reductor como el de Zuo y col.⁽⁵²⁾, muestran que la obesidad, la inflamación crónica, la resistencia a la insulina y la hiperandrogenemia pueden conllevar al aumento en la aparición de las especies reactivas del oxígeno y teniendo como consecuencia la pérdida del equilibrio óxido-reductor; además, este estudio resalta al síndrome de ovario poliquístico y cómo su relación con el aumento progresivo del daño oxidativo origina la aparición de procesos cancerosos.

1.5.1.7 ESTADO ÓXIDO-REDUCTOR

A) Radicales libres y especies reactivas del oxígeno

Los radicales libres, o también llamados *free radicals*, son un conjunto de moléculas con electrones desapareados que son formados en el organismo producto del metabolismo celular oxidativo; estos, al tener una tendencia a la estabilidad molecular, se aparean con electrones de otras moléculas estables, produciendo nuevos radicales libres y reacciones de propagación. Se encuentran presentes en el metabolismo fisiológico de toda célula del organismo, participando en los diferentes procesos bioquímicos según el origen del tejido donde se encuentre. Los radicales libres y otras moléculas no radicales se agrupan en: especies reactivas del oxígeno (EROs) y las especies reactivas del nitrógeno (ERNs), dependiendo si el origen es a partir del oxígeno molecular o del óxido nítrico⁽⁵³⁾.

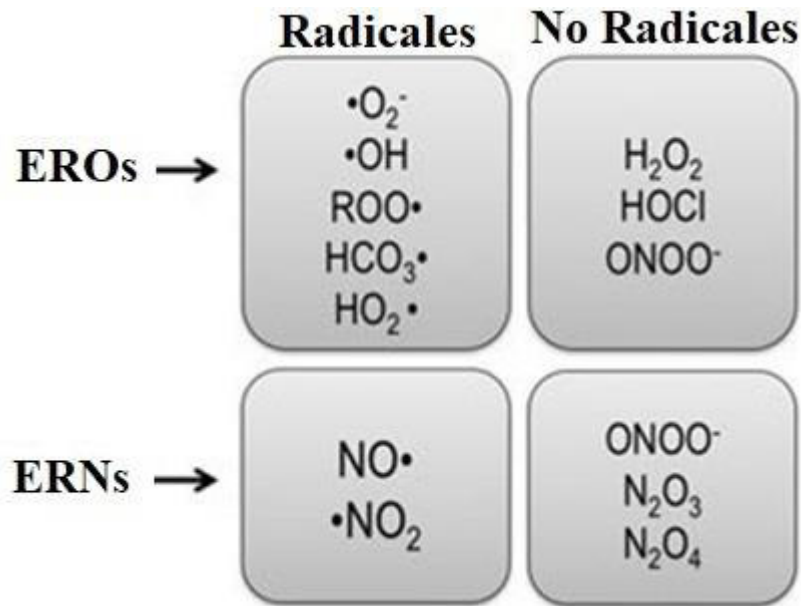


Gráfico N° 1: Especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno producidos en el metabolismo fisiológico celular.

Adaptado de Valerio Chiurchiú y Mauro Maccarrone⁽⁵⁴⁾.

La producción de EROs es un proceso normal, considerándose un 5% del total del oxígeno molecular metabolizado. Las principales moléculas reactivas son el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Las EROs suscitan el interés de la medicina clínica y experimental por su relación con el desarrollo de enfermedades. Por un lado, las EROs a concentraciones bajas tienen una función fisiológica de defensa participando en la respuesta a agresiones externas como en las infecciones, como por ejemplo las EROs producidas por los neutrófilos y macrófagos; así como también en la intervención en las vías de señalización celular, participando activamente en los mecanismos de regulación e inmunológicos⁽⁵³⁾.

Por otro lado, se observa que a elevadas concentraciones las EROs pueden interactuar con macromoléculas celulares como los lípidos de membrana, proteínas y el ADN, pudiendo ocasionar un daño celular irreversible y alterando las funciones vitales de la célula, por lo que muchos autores describen a estos procesos como una “paradoja” en lo que respecta a sus posibles funciones en el organismo⁽⁵⁵⁾. La célula, para evitar dicho aumento de los radicales libres, maneja un sistema de defensa antioxidante que ayuda a combatir las EROs y las ERNs⁽⁵⁶⁾.

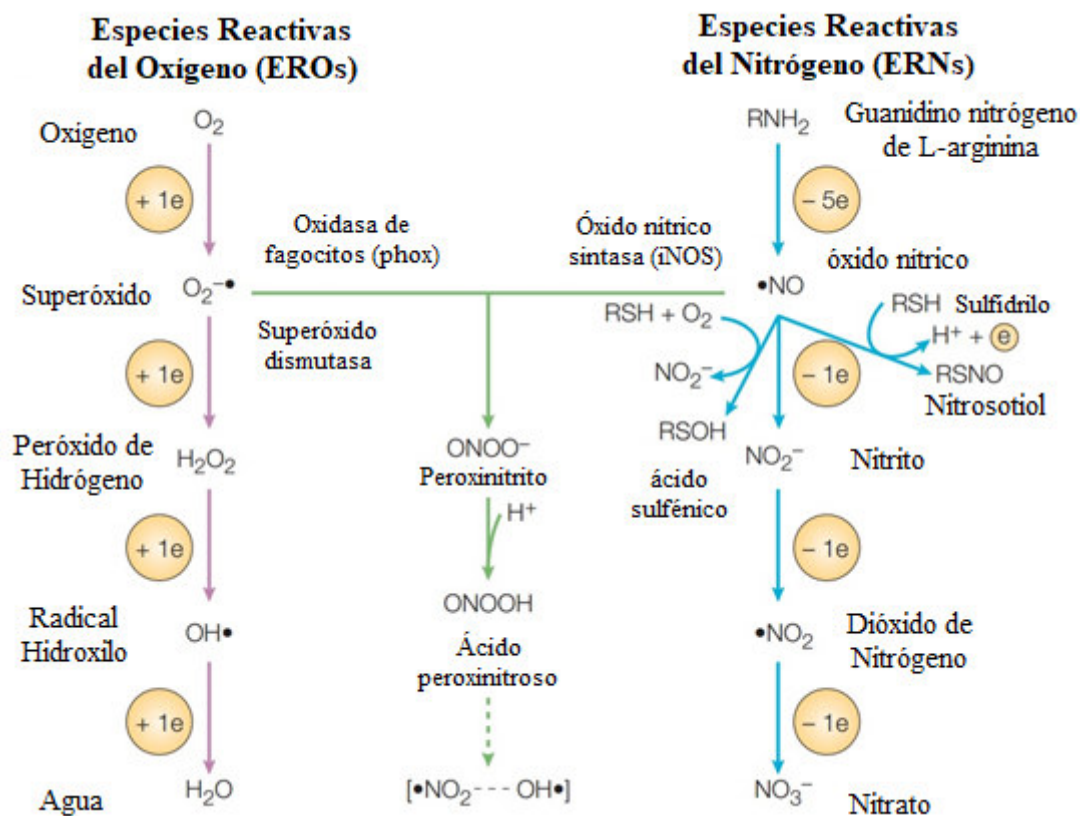


Gráfico N° 2: Mecanismos enzimáticos involucrados con las especies reactivas del oxígeno y especies reactivas del nitrógeno.

Adaptado de Ferric C. Fang⁽⁵⁷⁾.

B) Sistemas de defensa antioxidante

Los sistemas de defensa antioxidante pueden tener componentes de origen exógeno o endógeno. Los antioxidantes exógenos provienen de la dieta y dentro de este grupo se incluye a moléculas como la vitamina E, la vitamina C, flavonoides, los carotenoides y otros. Los antioxidantes endógenos, por otro lado, son producidos por el organismo, que están divididos en dos grupos: las macromoléculas de tipo enzimática como el superóxido dismutasa, la catalasa, las citocromo oxidasa y las peroxirredoxinas, y las biomoléculas no enzimáticas como el glutatión, ubiquinol, ácidos lipóicos y ácido úrico⁽⁵⁸⁾.

El organismo en un estado saludable, mantiene este sistema en un equilibrio dinámico. El desbalance de los sistemas descritos en un período crónico, dependiendo de los hábitos y estilos de vida, producirá lo que se denomina estrés oxidativo. El estrés oxidativo es el desbalance ocasionado por un aumento de los radicales libres y/o

disminución de los sistemas antioxidantes en el organismo. El aumento de los radicales libres se puede encontrar en procesos como la inflamación crónica, vía metabólica de las iNOS, metabolismo aerobio, vía de las ciclooxigenasas, entre otros; por otro lado, la disminución de los sistemas antioxidantes puede producirse por una dieta desbalanceada, factores genéticos, entre otros⁽⁵⁹⁾.

C) Daño oxidativo

El daño oxidativo producido por el estrés oxidativo tiene una serie de repercusiones que dependen del tiempo y la intensidad en el cual la célula ha estado expuesta a este desbalance. La cronicidad de estos eventos está relacionada con la aparición de diversas enfermedades, vinculados a los procesos atribuibles producto del daño oxidativo. Las de mayor preponderancia clínica son el cáncer, la aterosclerosis, insuficiencia renal aguda, la catarata senil, diabetes, hipertensión arterial, cirrosis, insuficiencia hepática, etc. Asimismo, también se encuentra implicado en procesos fisiológicos como el envejecimiento⁽⁵⁹⁾.

D) Métodos de detección

Para la detección del estado óxido-reductor en función de las EROs y ERNs, existen diferentes metodologías, divididas para su mejor comprensión en dos grupos: primero los métodos directos, los cuales tienen como finalidad medir la concentración de los agentes causantes de la alteración oxido-reductora y segundo, los métodos indirectos; que tienen como finalidad medir la actividad óxido-reductora a través de la formación de productos estables⁽⁶⁰⁾.

Los métodos directos tienen como desventaja ser de difícil medición, debido principalmente al corto tiempo de vida media que tienen los radicales libres, como el radical hidroxilo, con un tiempo de vida media de 10^{-10} s. Además de que las técnicas de análisis son muy costosas, siendo la espectrometría de la resonancia de rotación la más difundida. Por otro lado, los métodos indirectos tienen la ventaja de medición más accesible, debido a la formación de productos estables. Estos se agrupan en tres grupos: determinación de productos terminales de la acción oxidante, medición de la concentración o actividad de antioxidantes y medición del estado antioxidante total⁽⁶⁰⁾.

Entre las técnicas de medición de productos terminales está la medición de las especies reactivas carbonílicas que reaccionan con el ácido tiobarbitúrico (TBARS) y la medición de otros aldehídos provenientes de la peroxidación de lípidos como el 4-HNE. En el segundo grupo puede mencionarse técnicas de medición de antioxidantes tipo enzimáticos como la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa (CAT) y las técnicas no enzimáticas como la medición de concentración de vitamina C, A, E, glutatión, ácido úrico, entre otras. Con respecto al último grupo, medición del estado antioxidante total, se tiene la medición del potencial antioxidante de reducción del ión férrico, capacidad antioxidante equivalente a ácido ascórbico a través del radical catiónico ABTS^{•+}, capacidad antioxidante reductor del ion cobre, entre otros⁽⁶¹⁾.

1.5.2 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Cáncer: Enfermedad heterogénea caracterizada por un crecimiento celular descontrolado en un determinado tejido y con capacidad de metástasis.

Especies reactivas del oxígeno: Moléculas altamente reactivas que se forman de manera natural y/o patológica como subproducto del metabolismo del oxígeno.

Daño Oxidativo: Es la injuria causada producto del estrés oxidativo, produciendo daños reversibles e irreversibles a nivel celular.

Efecto Antioxidante: Es la facultad que tiene un sistema biológico inhibir el daño oxidativo a través de su contenido de sustancias reductoras.

1.5.3 FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

El estado óxido-reductor sérico varía entre los pacientes con cáncer de mama, cáncer del sistema digestivo y cáncer del sistema reproductor.

CAPÍTULO II: MÉTODOS

2.1 DISEÑO METODOLÓGICO

2.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio es de tipo cuantitativo por medir valores numéricos y observacional porque no se interviene en el proceso de la manipulación de variables.

2.1.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio tiene un diseño observacional-analítico, prospectivo (las muestras se recogieron a medida que iban sucediendo), sin grupo control y transversal (los datos se colectaron en una sola ocasión).

2.1.3 POBLACIÓN

La población estuvo conformada por los pacientes que acudieron al Servicio de Oncohematología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, con diagnóstico clínico menor a 5 años de cáncer de mama, del sistema digestivo (estómago y colon) y del sistema reproductor (próstata y ovario) emitidos por dicho hospital. El periodo de recolección comprendió los meses de enero a marzo del 2020.

2.1.4 MUESTRA Y MUESTREO

La muestra estuvo comprendida por 44 muestras séricas de pacientes adultos con 5 tipos de cáncer: cáncer de mama (n=16), cáncer de estómago (n=14), cáncer de colon (n=3), cáncer de próstata (n=5) y cáncer de ovario (n=6). Se realizó un muestreo no probabilístico incidental, trabajándose con muestras que cumplieron los criterios de inclusión en el momento del estudio.

2.1.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Muestras séricas de los pacientes con los tipos de cáncer descritos cuyo diagnóstico clínico es no mayor a 5 años.

2.1.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico clínico de con los tipos de cáncer descritos que presentan obesidad (IMC > 30).
- Pacientes que presentaron algún signo o proceso agudo durante el momento de la recolección (fiebre, reacción alérgica, entre otros).

2.1.5 VARIABLES

VARIABLES	Definición Conceptual	Definición Operacional	Dimensión	Indicadores
Cáncer	Enfermedad heterogénea caracterizada por un aumento en la proliferación celular y con capacidad de metástasis	Enfermedad diagnosticada en una institución de salud a través del personal médico especializado.	Diagnóstico reportado en la Historia Clínica	
Estado óxido-reductor	Equilibrio dinámico de eventos bioquímicos producidos por transferencia de electrones entre moléculas endógenas y exógenas de un sistema biológico	Indicadores bioquímicos que evidencien el estado óxido-reductor presentes en el suero	- Medición de la Capacidad Antioxidante total - Medición del Daño oxidativo -Medición de marcadores bioquímicos de rutina	- FRAP, ABTS y CUPRAC. -TBARS. -Proteínas totales, albúmina e índice A/G.

2.1.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Las técnicas de recolección de datos se basan en protocolos de trabajo, descrito por los autores Benzie y Strain⁽⁶²⁾, Re y col.⁽⁶³⁾, Özyürek y col.⁽⁶⁴⁾, Buege and Aust⁽⁶⁵⁾; además de protocolos comerciales de “Valtek diagnostics”® y “Wiener lab®”. El instrumento que se utilizó es la ficha de recolección de datos, con el cual se registró datos de la historia clínica de interés para la investigación e información general de cada paciente y que, además, se validó mediante un juicio de expertos por 3 profesionales expertos en la materia, basándose en la claridad, coherencia y pertinencia de cada ítem considerado en la ficha de recolección de datos (Anexo N° 1). A los pacientes que pasaron los criterios de inclusión se le entregó un consentimiento informado (Anexo N° 2), el cual se explicó y entregó; finalmente, se procedió a la toma de muestra de sangre venosa solo a los pacientes que aceptaron y firmaron el consentimiento informado, validado por el comité de ética de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (Anexo N° 3 y 4).

2.1.7 PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Aprobado el proyecto de investigación, se presentó a la Oficina de Docencia e Investigación del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, cumpliéndose los requisitos exigidos (Anexo N° 5) y solicitando el permiso de acceder al servicio de Oncohematología del mencionado hospital para poder revisar las historias clínicas y realizar la recolección de muestras séricas de los pacientes objetivo para este trabajo de investigación.

Con el documento aprobado por el hospital (Anexo N° 6). Se procedió a cumplir con el cronograma de obtención de la muestra de sangre venosa de los pacientes, que comprendió un periodo de 3 meses (enero – marzo del 2020), luego de cada día de recolección de las muestras, se procedió a utilizar las instalaciones del Laboratorio Central del mencionado hospital, empleando los materiales y equipos necesarios para la obtención del suero. Se transportó en cadena de frío a las instalaciones del Instituto Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición de la Facultad de Medicina “San Fernando” de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Las muestras séricas recolectadas se almacenaron en ultracongelación (-60°C) hasta el momento de su

procesamiento. El procesamiento de las muestras se realizó en el laboratorio III-2 del mencionado instituto.

Por cada muestra sérica se realizaron 7 ensayos divididos en 3 grupos: ensayos de capacidad antioxidante total, que incluye a los ensayos FRAP, ABTS⁺⁺ y CUPRAC; ensayo de daño oxidativo mediante la prueba de determinación de especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS) y ensayos bioquímicos para la determinación de proteínas totales (PROTEÍNAS TOTALES), albúmina (ALBÚMINA) e índice albúmina-globulina (ÍNDICE A/G).

Los protocolos de trabajo para los ensayos fueron estandarizados antes de su procesamiento (a excepción de los kits comerciales); además, se muestra las especificaciones técnicas de los equipos utilizados y el análisis estadístico respectivo, detallados a continuación:

A. Protocolos de análisis para muestras séricas

- Ensayos de Capacidad Antioxidante Total

1. Potencial Antioxidante Reductor del ión Férrico (FRAP), según Benzie y Strain,⁽⁶²⁾ 1996 – modificado. Fundamento: la molécula TPTZ es un ligando altamente estabilizador de Fe⁺². El ión Fe⁺³ en presencia de TPTZ fácilmente oxida a los antioxidantes y generando el complejo reducido TPTZ-Fe⁺². La absorción se incrementará en función de la presencia de antioxidantes reductores.

El método original que se realiza en tubo de ensayo se adaptó a una técnica en microplaca, reduciendo los volúmenes de reactivo y muestra sérica. El protocolo consistió en una combinación de reactivos en proporción 1 – 1 – 20 de Cloruro férrico 20 mM, TPTZ 10 mM y buffer acetato de sodio 300 mM pH 3.6 respectivamente, del cual se agregó un volumen de 190µL y 10 µL de muestra problema (suero). Se incubó a temperatura ambiente por 10 minutos, formándose un complejo coloreado de color morado y leyéndose con un filtro de absorción de 492 nm del lector de microplaca. Los resultados se expresaron en µmol/mL equivalente a ácido ascórbico. Asimismo, se realizó una curva de calibración usando como estándar el ácido ascórbico (Anexo N° 7).

2. Capacidad Antioxidante Equivalente a Ácido Ascórbico a través del radical catiónico ABTS^{•+} (AAEAC-ABTS^{•+}), según Re y col.⁽⁶³⁾ 1999 – modificado. Fundamento: La molécula ABTS [2,2-azinobis-(ácido 3 - etil - etilbenzotiazolina - 6 - sulfónico)] es el sustrato para la formación del radical libre catiónico ABTS^{•+} (en solución etanólica 7.5 mM) que se genera en reacción con el persulfato de potasio a 2.45 mM, el cual se deja reaccionar en oscuridad por 16 horas antes de su uso. Este radical es reducido en función de la cantidad de antioxidantes presentes.

El método original que se realiza en tubo de ensayo se adaptó a una técnica en microplaca, reduciendo los volúmenes de reactivos y de muestra sérica. El protocolo consistió en la dilución con agua bidestilada del preparado del radical ABTS^{•+} hasta tener una absorbancia de 0.7 ± 0.02 , luego se colocó 190 μL de este preparado y 10 μL de la muestra problema (suero) diluido 1/5. Se incubó a temperatura ambiente en oscuridad por 10 minutos y se leyó con un filtro de absorción de 630 nm del lector de microplaca. Los resultados se expresaron en $\mu\text{mol/mL}$ de capacidad antioxidante equivalente a ácido ascórbico (AAEAC). Asimismo, se realizó una curva de calibración usando como estándar el ácido ascórbico (Anexo N° 8).

3. Capacidad Antioxidante Reductor del ion Cobre (CUPRAC), según Özyürek y col.⁽⁶⁴⁾ 2011 - modificado. Fundamento: la molécula neocuproina es un ligando altamente estabilizador del Cu^{+2} , formando un complejo de coordinación. El complejo generado se reduce fácilmente (Cu^{+1}) en presencia de los antioxidantes, cuyo espectro de absorción es proporcional a la presencia de los antioxidantes presentes en la muestra.

El método descrito se adaptó a una técnica de microplaca, reduciendo los volúmenes de reactivos y muestras séricas. El protocolo consistió, en primera etapa, en la preparación de la muestra problema agregando 200 μL de muestra problema (suero) y 600 μL de ácido tricloroacético (TCA) al 10%, se calentó en baño maría a 60°C por 10 minutos y luego se centrifugó a 5000 RPM por 10 minutos para obtener el sobrenadante. En la segunda etapa se preparó el reactivo de trabajo conformado por el cloruro cúprico (CuCl_2) 10 mM, neocuproina 7.5

mM y Acetato de amonio 1M en proporción 1 – 1 – 1 y en el orden en el que se indica. Se agregó 210 µL de este preparado y 20 µL del sobrenadante de la muestra, colocándose a incubar a temperatura ambiente por 30 minutos, momento en el cual se forma el complejo coloreado de color amarillo-naranja, leyéndose con un filtro de 450 nm en el lector de microplaca. Los resultados se expresaron en µmol/mL equivalente a ácido ascórbico. Asimismo, se realizó una curva de calibración usando como estándar el ácido ascórbico (Anexo N° 9).

- Ensayo de daño oxidativo

4. Determinación de especies reactivas al ácido barbitúrico (TBARS), según Buege and Aust,⁽⁶⁵⁾ 1978 – modificado. Fundamento: la peroxidación lipídica da como uno de los productos de descomposición la molécula de malondialdehído (MDA) que en medio ácido reacciona con el ácido tiobarbitúrico produciendo un complejo coloreado MDA-TBA que se mide a 535 nm. A mayor formación de MDA mayor absorbancia, mayor daño de lipoperoxidación. Los resultados se expresaron en nmol/mL.

El método original realizado en tubo de ensayo se adaptó a una técnica en microplaca. El protocolo consistió en la adición de 0.3 mL de muestra problema (suero) y 0.3 mL de ácido tricloroacético (TCA) al 10%, luego se colocó en baño maría por 10 minutos, para la reacción en un baño de agua fría, se procedió a centrifugar a 5000 RPM por 10 minutos. Se dispensó 150 µL del sobrenadante a un pocillo de la microplaca y se agregó 75 µL de TBA al 1%. Se colocó en la estufa a 50 ° C por 45 minutos, momento en el cual se formó el complejo coloreado de color rosado y se leyó en lector de microplaca empleando el filtro de 492 nm. Asimismo, se realizó una curva de calibración usando como estándar el 1, 1, 3, 3 – Tetraetoxipropano (TEP) (Anexo N° 10).

- Ensayos bioquímicos

5. Determinación de proteínas totales a través del método de Biuret. Se utilizó un kit comercial de Valtek diagnostics®. Fundamento: basado en la reacción de Biuret, en la cual los enlaces peptídicos reaccionan en medio alcalino con sulfato de cobre para formar un complejo coloreado azul-violeta. El complejo formado se mide colorimétricamente a una longitud de onda de 540 nm y es proporcional a la

cantidad de proteína presente en la muestra. Se agregó 1 mL del reactivo Biuret de Valtek diagnostics® y 10 µL de la muestra problema, se dejó incubar a temperatura ambiente por 20 minutos y se leyó en un espectrofotómetro. Los resultados se expresaron en g/dL.

6. Determinación de albúmina mediante colorimetría por Wiener lab®. Fundamento: La albúmina reacciona específicamente y sin separación previa con la forma aniónica de la 3,3', 5,5' – tetrabromuro cresolsulfon ftaleína (BCG). El aumento de la absorbancia a 625 nm con respecto al blanco de reactivo es proporcional a la cantidad de albúmina presente en la muestra. Se agregó 2,5 mL del reactivo BCG y 10 µL de la muestra problema y se dejó incubar a temperatura ambiente por un lapso de 10 minutos, después se leyó en un espectrofotómetro. Los resultados se expresaron en g/dL.

7. Determinación del índice de albúmina - globulina

Es un marcador sérico expresado en un cociente, estimado en la concentración de albúmina entre la diferencia de la concentración de proteínas y la concentración de albúmina. Los resultados tienen valores adimensionales.

B. Equipos de análisis para muestras séricas y especificaciones

1. Espectrofotómetro “GENESYS 10S UV-Vis” de Thermo Scientific Inc ®. Con lámpara de tungsteno y deuterio, rango de espectro electromagnético de 190 – 1100 nm y exactitud de fotometría de $\pm 0.005A$.

2. Lector de Microplaca “DR-200 Bc” de Diatek ®. Con lámpara de tungsteno, 4 filtros de absorción de 405, 450, 492 y 630 nm y exactitud de fotometría $\pm 0.008A$.

C. Análisis estadístico de los datos

Los resultados del procesamiento de las muestras se recopilaron y organizaron en tablas y gráficos en el programa Excel 2013. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el estadístico MINITAB v16 y la para la evaluación de la normalidad se empleó el software SPSS v 24.

Los resultados fueron sometidos a la prueba de normalidad según Shapiro - Wilk (ANEXO N° 11), posteriormente, a los resultados que presentaron distribución

normal, se realizó la prueba de Barlett para la evaluación de igualdad de las varianzas poblacionales.

Con los resultados de la prueba de Barlett se determinó realizar pruebas paramétricas y no paramétricas a las variables según el resultado obtenido. (ANEXO N° 12). Para las variables con pruebas paramétricas se aplicó ANOVA con un factor y la prueba de comparaciones múltiples por Tukey; por otro lado, para las no paramétricas se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba de comparaciones múltiples por Nemenyi.

2.1.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto se presentó al Comité de Ética de la universidad para la autorización respectiva y garantizar su ejecución, así como también se presentó y aprobó el proyecto en la sede del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Asimismo, el valor de la presente investigación radica en la recopilación segura y rápida de las muestras a procesar, garantizando la validez de los resultados. Se trabajó con las muestras de los pacientes que aceptaron y firmaron el consentimiento informado, además de que cumplieran los criterios de inclusión, respetando en todo momento su derecho a rechazar el consentimiento informado en cualquier momento del trabajo de investigación, referenciando los valores de transparencia, independencia, responsabilidad y respeto según el Código de Ética de la Investigación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos⁽⁶⁶⁾.

El investigador es el responsable de la ejecución de los procedimientos y de la reserva de los resultados. Nadie ha tenido acceso a la información salvo el investigador, garantizando la confidencialidad de los resultados.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

Los pacientes que ingresaron al estudio tuvieron un promedio de edad de 52.9 ± 12.7 años, un IMC promedio de 23.7 ± 3.2 y en relación al sexo, 13 pacientes fueron hombres y 31 mujeres.

Las 44 muestras séricas analizadas de los pacientes con cinco tipos de cáncer se reunieron en tres grupos: 16 muestras de cáncer de mama (CM), 17 muestras de cáncer del sistema digestivo (C_SD) y 11 muestras de cáncer del sistema reproductor (C_RD). (Tabla N° 1).

Tabla N° 1: Distribución de las muestras séricas según los grupos y tipos de cáncer.

Grupos	Tipos de Cáncer	Subtotal	Total
Cáncer de mama (CM)	Cáncer de mama	16	16
Cáncer del sistema digestivo (C_SD)	Cáncer de estómago	14	17
	Cáncer de colon	3	
Cáncer del sistema reproductor (C_RD)	Cáncer de próstata	5	11
	Cáncer de ovario	6	
Total			44

Los resultados obtenidos para los ensayos de capacidad antioxidante (Gráfico N° 3) muestran una diferencia significativa en la prueba de ABTS⁺. Los valores promedios de AAEAC para el cáncer de mama, cáncer del sistema digestivo y cáncer del sistema reproductor fueron de 5.0 ± 0.2 , 4.5 ± 0.4 y 5.3 ± 0.2 $\mu\text{mol/mL}$ respectivamente. Se aplicó la prueba de Kruskal - Wallis y se obtuvo un valor $p < 0.01$ (Tabla N° 2). Se continuó con la prueba post-hoc de Nemenyi y se encontró que el grupo comparado cáncer del sistema digestivo – cáncer del sistema reproductor presentó un valor $p < 0.01$ y el grupo comparado cáncer de mama – cáncer del sistema reproductor presentó un valor $p < 0.05$ (Tabla N° 3).

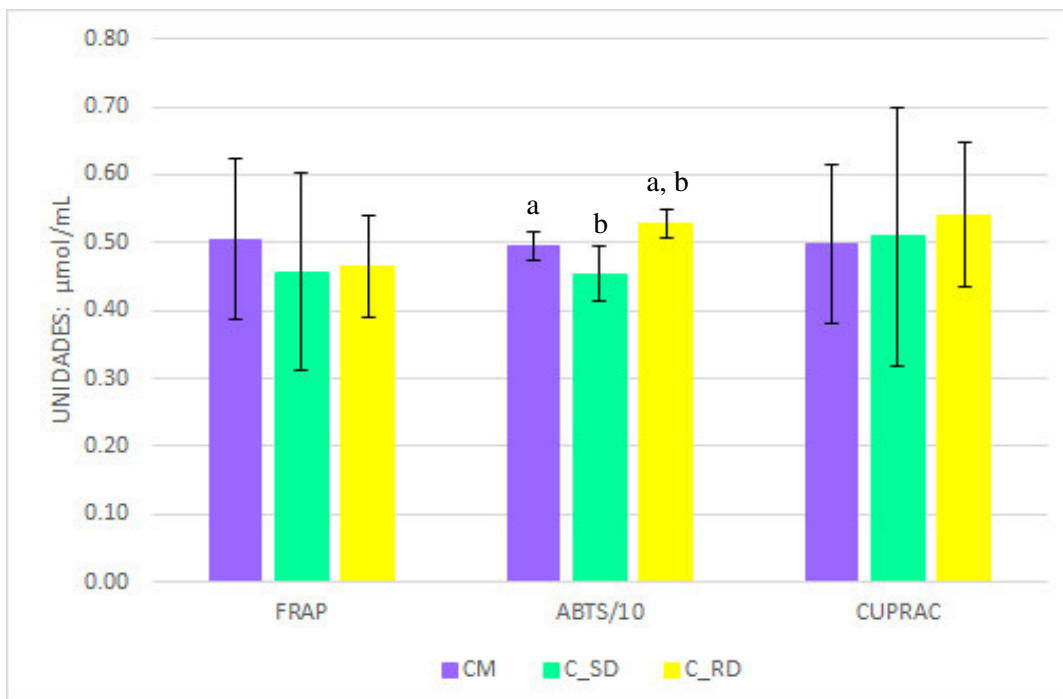


Gráfico N° 3: Resultados de los ensayos de capacidad antioxidante total FRAP, ABTS⁺ y CUPRAC para los tres grupos de cáncer.

Sea CM: cáncer de mama, C_SD: cáncer del sistema digestivo y C_RD: cáncer del sistema reproductor.

ABTS⁺: valor $p < 0.01$ (Kruskal - Wallis).

* Letras iguales tienen diferencias significativas

a) CM – C_RD: valor $p < 0.05$ (Nemenyi)

b) C_SD – C_RD: valor $p < 0.01$ (Nemenyi)

Los resultados del ensayo FRAP (Gráfico N° 3) no muestran diferencias significativas. Los valores promedios para el cáncer de mama, cáncer del sistema digestivo y cáncer del sistema reproductor fueron de 0.50 ± 0.12 , 0.46 ± 0.14 y 0.47 ± 0.07 $\mu\text{mol/mL}$ respectivamente. Se aplicó la prueba de ANOVA y se obtuvo un valor $p > 0.01$ (Tabla N° 2).

Los resultados del ensayo CUPRAC (Gráfico N° 3) no muestran diferencias significativas, los valores promedios para el cáncer de mama, cáncer del sistema digestivo y cáncer del sistema reproductor fueron de 0.50 ± 0.12 , 0.51 ± 0.19 y 0.54 ± 0.11 $\mu\text{mol/mL}$ respectivamente. Se aplicó la prueba de Kruskal - Wallis y se obtuvo un valor $p > 0.01$ (Tabla N° 2).

Los resultados de los ensayos de daño oxidativo mediante la prueba de determinación de especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS) (Gráfico N° 4) muestran diferencias significativas. Los valores promedios para el cáncer de mama, cáncer del sistema digestivo y cáncer del sistema reproductor fueron de 51.8 ± 26.5 , 55.8 ± 27.1 y 91.7 ± 46.0 nmol/mL respectivamente. Se aplicó la prueba de ANOVA y se obtuvo un valor $p < 0.01$ (Tabla N° 2).

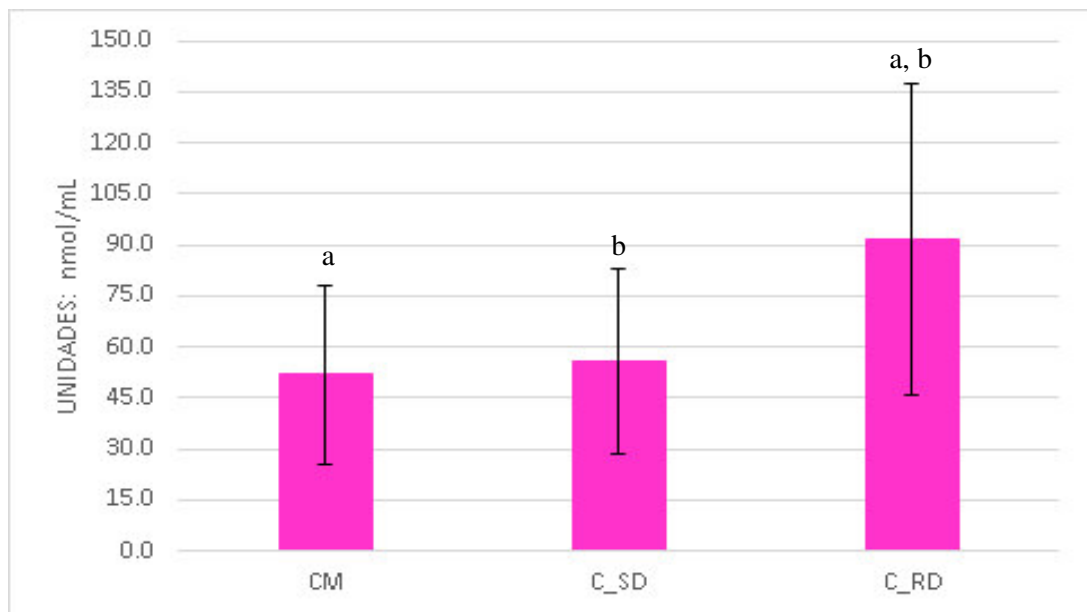


Gráfico N° 4: Resultados de los ensayos de la medición del daño oxidativo TBARS para los tres grupos de cáncer.

Sea CM: cáncer de mama, C_SD: cáncer del sistema digestivo y C_RD: cáncer del sistema reproductor.

TBARS: valor $p < 0.01$ (ANOVA)

* Letras iguales tienen diferencias significativas

a) CM – C_RD: valor $p < 0.01$ (Tukey)

b) C_SD – C_RD: valor $p < 0.05$ (Tukey)

La evaluación para el ensayo de daño oxidativo por grupos se realizó mediante la prueba post-hoc de Tukey, el cual encontró que el grupo comparado cáncer de mama – cáncer del sistema reproductor presentó un valor $p < 0.01$ y el grupo comparado cáncer del sistema digestivo – cáncer del sistema reproductor mostró un valor $p < 0.05$ (Tabla N° 3).

Los resultados del ensayo Proteínas Totales (Gráfico N° 5) no muestran diferencias significativas. Los valores promedios para el cáncer de mama, cáncer del sistema digestivo y cáncer del sistema reproductor fueron de 9.41 ± 0.99 , 10.86 ± 2.69 y 10.47 ± 0.8 g/dL respectivamente. Se aplicó la prueba de Kruskal - Wallis y se obtuvo un valor $p > 0.01$ (Tabla N° 2).

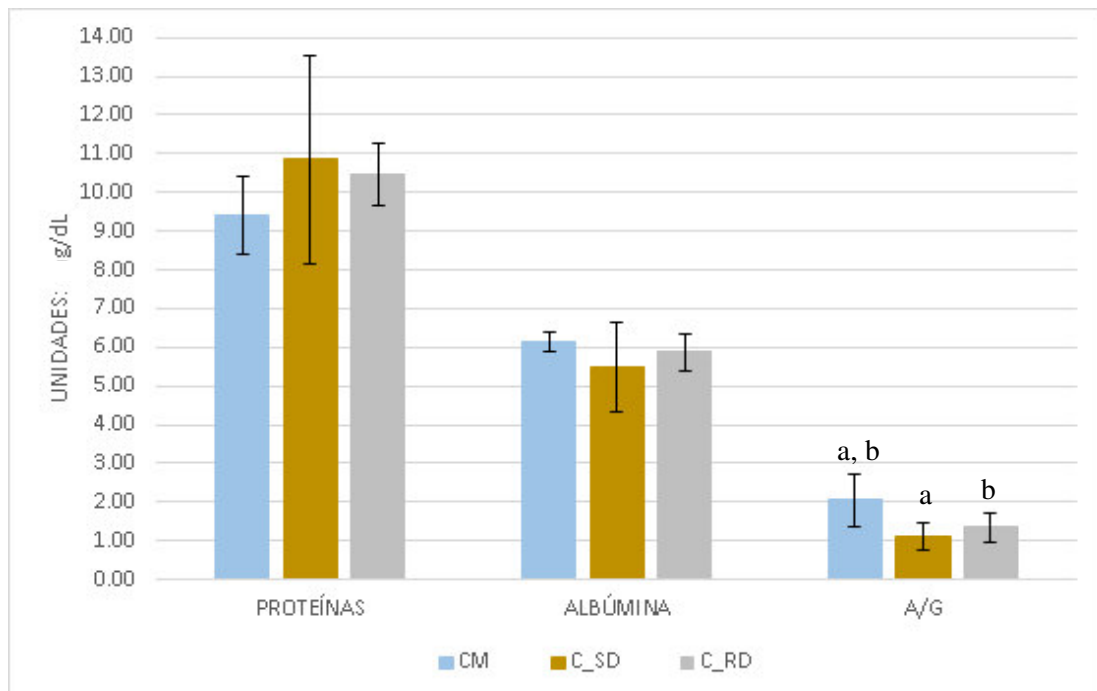


Gráfico N° 5: Resultados de los ensayos bioquímicos Proteínas Totales, Albúmina e Índice A/G para los tres grupos de cáncer.

Sea CM: cáncer de mama, C_SD: cáncer del sistema digestivo y C_RD: cáncer del sistema reproductor.

ÍNDICE A/G: valor $p < 0.01$ (ANOVA)

*Letras iguales tienen diferencias significativas

a) CM - C_SD: valor $p < 0.01$ (Tukey)

b) CM - C_RD: valor $p < 0.01$ (Tukey)

Los resultados del ensayo Albúmina (Gráfico N° 5) no muestran diferencias significativas, los valores promedios para el cáncer de mama, cáncer del sistema digestivo y cáncer del sistema reproductor fueron de 6.15 ± 0.27 , 5.50 ± 1.16 y 5.88 ± 0.48 g/dL respectivamente. Se aplicó la prueba de Kruskal - Wallis y se obtuvo un valor $p > 0.01$ (Tabla N° 2).

Los resultados del ensayo Índice A/G (Gráfico N° 5) muestran diferencias significativas, los valores promedios para el cáncer de mama, cáncer del sistema digestivo y cáncer del sistema reproductor fueron de 2.06 ± 0.67 , 1.11 ± 0.34 y 1.35 ± 0.38 respectivamente. Se aplicó la prueba de ANOVA y se obtuvo un valor $p < 0.01$ (Tabla N° 2). Se continuó con la prueba post-hoc de Tukey y se encontró que los grupos comparados cáncer de mama – cáncer del sistema digestivo y cáncer de mama – cáncer del sistema reproductor presentaron un valor $p < 0.01$ (Tabla N° 3).

Tabla N° 2: Valor p de las pruebas ANOVA y Kruskal-Wallis para los ensayos FRAP, ABTS^{•+}, CUPRAC, TBARS, Proteínas Totales, Albúmina e Índice A/G.

ENSAYOS	VALOR P	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
FRAP	0.504	
TBARS	0.007 *	ANOVA
ÍNDICE A/G	0.000 *	
ABTS ^{•+}	0.000 *	
CUPRAC	0.423	KRUSKAL- WALLIS
PROTEÍNAS TOTALES	0.041	
ALBÚMINA	0.013	

- Los números marcados con un “**” señalan que hubo diferencia significativa con valor $p < 0.01$.

Tabla N° 3: Valor p de las pruebas post-hoc para los ensayos ABTS^{•+}, TBARS e Índice A/G.

ENSAYOS	GRUPO I	GRUPO II	VALOR P	ANÁLISIS POST-HOC
ABTS ^{•+}	CM	C_RD	0.030 **	NEMENYI
	C_RD	C_SD	0.000 *	
	C_SD	CM	0.059	
TBARS	CM	C_RD	0.009 *	TUKEY
	C_RD	C_SD	0.018 **	
	C_SD	CM	0.935	
ÍNDICE A/G	CM	C_RD	0.002 *	
	C_RD	C_SD	0.434	
	C_SD	CM	0.000 *	

- Los números marcados con “*” señalan que hubo diferencia significativa con valor $p < 0.01$.
- Los números marcados con “**” señalan que hubo diferencia significativa con valor $p < 0.05$.

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

El cáncer es una enfermedad que se expresa de forma muy compleja y diversa en el organismo; por este motivo, es necesario que existan pruebas de detección que logren evidenciar y/o confirmar su presencia y; mejor aún, si estas pruebas pueden diferenciar excepcionalmente un tipo de cáncer con otro. En este estudio, para realizar los ensayos de la actividad óxido-reductora, las muestras se organizaron en tres grupos de cáncer con un diagnóstico menor a 5 años (Tabla N° 1) con la finalidad de compararlos y poder encontrar diferencias entre los grupos, enfocando el estudio entre diferentes tipos de cáncer; puesto que, estudios de la actividad óxido-reductora como de Zarrini y col.⁽⁶⁷⁾ y Rašić y col.⁽⁶⁸⁾, orientan sus trabajos en un solo tipo de cáncer, pero realizando comparaciones entre los estadios evolutivos de la enfermedad o por las diferentes líneas celulares del cáncer asociadas a un mismo órgano o tejido. Así, el estudio entre un solo tipo de cáncer y entre diferentes tipos de cáncer, como el que se presenta, pueden ayudar a dilucidar las relaciones que hay entre las comparaciones que se realizan a través de la actividad óxido-reductora.

Los resultados de los ensayos de capacidad antioxidante total (Gráfico N° 3) mostraron diferencia significativa ($p < 0.01$) solo con el ensayo ABTS^{•+} (Tabla N° 2) entre los tres grupos de cáncer comparados; este ensayo, está basado en la captación de un radical libre orgánico, que responde a antioxidantes HAT. Los ensayos FRAP y CUPRAC (Gráfico N° 3, Tabla N° 2), sin diferencia significativa ($p = 0.504$ y $p = 0.423$, respectivamente), están basados en la presencia de un metal (hierro y cobre, respectivamente) que se reducen frente a un antioxidante SET. Estos resultados en capacidad antioxidante mostrarían a la prueba de ABTS^{•+}, radical libre de estructura orgánica, como un potencial indicador de la actividad óxido reductora para estos tres grupos de cáncer.

La mejor conservación de la capacidad antioxidante del grupo cáncer del sistema reproductor (Tabla N° 3) de manera significativa frente al cáncer de mama ($p=0.03$) y del sistema digestivo ($p= 0.00$) podría relacionarse con la sobrevivencia a 5 años. La literatura refiere que los cánceres del sistema reproductor alcanzan un 98% para el cáncer de próstata y 93% para el cáncer de ovario. En el cáncer de mama la sobrevivencia a 5 años es de 90% y para los del grupo del sistema digestivo, la

sobrevivencia de cáncer de colon es de 64% y de estómago es de 31%. A pesar del bajo número de muestras de cada caso, es clara la capacidad antioxidante en el orden siguiente C_RD > CM > C_SD, esto es un dato relevante teniendo en cuenta que los casos estudiados tuvieron una historia clínica menor a 5 años⁽²⁵⁾.

En la revisión de la literatura, un estudio realizado por Wu y col.⁽⁶⁹⁾, aplicando el ensayo ABTS⁺ en muestras séricas de pacientes con cáncer colorrectal, observaron diferencia significativa, cuando se comparó un grupo control frente a los pacientes con los estadios del I al IV (todas las comparaciones presentaron $p < 0.01$). En este estudio, sin haber tenido grupo control y analizando diferentes tipos de cánceres, ha dado diferencia significativa ($p < 0.01$). Esto apoya la potencial aplicación de esta técnica como un indicador para evaluar estado óxido-reductor sérico en diferentes tipos de cáncer y en diferentes estadios

El estudio realizado por Zarrini y col.⁽⁶⁷⁾, donde se aplicó el ensayo FRAP en muestras séricas de pacientes con cáncer de mama no mostró diferencia significativa ($p = 0.195$) entre la comparación de los estadios I al IV y en la comparación agrupando estadios I-II con III-IV ($p = 0.690$). En el presente estudio, tampoco se mostró diferencia significativa ($p = 0.504$) con los tres tipos de cáncer en un tiempo menor a 5 años (Gráfico N° 3). Asimismo, los resultados promedios de este estudio y el de Zarrini y col. fueron muy similares (0.500 ± 12 y $0.62 \pm 25 \mu\text{mol/mL}$, respectivamente). Otro estudio realizado por Kundaktepe y col.⁽⁷⁰⁾, aplicando el ensayo FRAP, tampoco mostró diferencia significativa entre el cáncer de mama y el cáncer de colon ($p = 1.00$). En el presente estudio no se encontró diferencia significativa en la comparación de cáncer de mama y cáncer del sistema reproductor ($p = 0.504$) para el mismo ensayo. Los resultados de este estudio no mostraron promedios similares al reportado por el autor mencionado. Se puede dilucidar que los efectos antioxidantes en los tres tipos de cáncer se encuentran diferenciados en los antioxidantes HAT (ABTS⁺) y no en los antioxidantes SET (FRAP y CUPRAC).

De lo discutido puede resaltarse que las técnicas de capacidad antioxidante ensayadas por transferencia de electrones (SET) en la reducción de metales no muestran

diferencias significativas en este estudio para los ensayos FRAP y CUPRAC; ni en los hallados en la literatura. En el caso del ensayo CUPRAC, no se halló referencias discutibles con el presente estudio. Sin embargo, puede asumirse que teniendo el mismo fundamento que el ensayo FRAP, técnica basada en la evaluación de antioxidantes SET, el ensayo CUPRAC tampoco sería la prueba indicada para contribuir desde el laboratorio clínico.

La evaluación del daño oxidativo mediante el TBARS (Gráfico N° 4), mostró diferencia significativa ($p < 0.01$) entre los tres grupos de cáncer (Tabla N° 2). El mayor daño oxidativo se muestra en el cáncer del sistema reproductor, siendo un 77% y 64% mayor comparado al cáncer de mama y al cáncer del sistema digestivo respectivamente.

La prueba post-hoc de Tukey encontró diferencia significativa ($p < 0.01$) entre los grupos de cáncer de mama - cáncer del sistema reproductor, además de una significancia de $p < 0.05$ entre los grupos de cáncer del sistema digestivo - cáncer del sistema reproductor (Tabla N° 3). Teniendo en cuenta que el indicador TBARS refleja la detección de compuestos carbonilos generados por reacciones oxidativas, desde lo conceptual, se esperaba un valor menor de TBARS en el grupo de cáncer de sistema reproductor, sin embargo, los valores menores se observaron en los grupos cáncer de mama y cáncer de sistema digestivo. Puede suponerse que la mayor capacidad antioxidante que mostró el cáncer de sistema reproductor estaría protegiendo a otro nivel de reacciones oxidativas.

Un estudio realizado por Kundaktepe y col.⁽⁷⁰⁾, mostró diferencia significativa ($p < 0.01$) entre los grupos comparados de cáncer de mama y cáncer de colon para el TBARS (teniendo el segundo un 15% más daño oxidativo que el primero). También, el estudio de Rašić y col.⁽⁶⁸⁾ mostró diferencia significativa ($p < 0.01$) entre la comparación de los diferentes estadios del cáncer colorrectal; Sin embargo, los valores promedios mostrados son diferentes con respecto al cáncer del sistema digestivo presentado en este estudio.

Estudios como el de Yerizel y col.⁽⁷¹⁾ y Audah A.⁽⁷²⁾, mostraron diferencia significativa ($p < 0.01$ y $p < 0.05$, respectivamente) en los niveles de TBARS para cáncer de mama frente a un grupo de pacientes control. En un modelo similar de estudio con pacientes control, con cáncer de ovario, Didžiapetrienė y col.⁽⁷³⁾ también mostraron diferencia significativa ($p < 0.01$).

Los estudios de Zarrini y col.⁽⁶⁷⁾ y Didžiapetrienė y col.⁽⁷³⁾ evaluando TBARS, no mostraron diferencia significativa en la comparación de los diferentes estadios que se presentaron para el cáncer de mama y ovario ($p = 0.361$ y $p = 0.600$, respectivamente); además, exhibieron valores promedios diferentes en comparación con el presente estudio.

Teniendo en cuenta nuestros resultados donde se halló diferencia significativa entre los diferentes tipos de cáncer y la revisión bibliográfica, el estudio de TBARS sería un potencial indicador del estado óxido-reductor en el monitoreo de un paciente durante el curso de la enfermedad, de manera que si puede considerarse como contribuyente con el criterio clínico.

Los resultados de los ensayos bioquímicos de Proteínas Totales (Gráfico N° 5) mostraron que no hay diferencia significativa ($p = 0.041$) en la comparación de los tres grupos de cáncer (Tabla N° 2); de igual manera, con los resultados del ensayo de Albúmina ($p = 0.013$) (Gráfico N° 5 y Tabla N°2).

Los valores promedios de Proteínas Totales Y Albúmina estuvieron por encima de los rangos de referencia establecidos por los protocolos utilizados en el estudio con los tres grupos de cáncer. Con respecto a la Albúmina, los resultados del presente estudio se contradice con el estudio de Valenzuela y Landaeta y col.⁽⁷⁴⁾, el cual explica que los valores de albúmina sérica están disminuidos en los procesos cancerosos debido a un aumento de proteínas de fase aguda, a causa de los estados inflamatorios sistémicos que caracterizan a varios tipos de cáncer.

En el estudio de Huamán y col.⁽¹⁷⁾ mostraron diferencia significativa ($p < 0.01$) al comparar valores bajos de albúmina sérica frente a valores referenciales como predictor de estadio tumoral en cáncer gástrico. Un estudio similar, como el de Valencia y Yan⁽⁷⁵⁾, mostró diferencia significativa ($p < 0.05$), al comparar los valores bajos de albúmina sérica frente a los valores referenciales con la finalidad de evaluarla como pronóstico de vida para el cáncer gástrico.

Al igual que el presente estudio, el realizado por Kundaktepe y col.⁽⁷⁰⁾, tampoco mostró diferencia significativa en la comparación del cáncer de colon y cáncer de mama para los ensayos de proteínas totales ($p = 1.00$) y albúmina ($p = 1.00$); además, se observó que los resultados promedios de ambos ensayos estuvieron dentro de los rangos de referencia establecidos.

Los resultados del ensayo Índice A/G (Gráfico N° 5) mostraron diferencia significativa entre los tres grupos de cáncer (Tabla N° 2), fue el cáncer de mama el de mayor valor promedio (2.06) con respecto al cáncer del sistema digestivo (1.11) y el sistema reproductor (1.35). El Índice A/G en el cáncer de mama y el cáncer del sistema reproductor presentaron valores promedios dentro de los rangos de referencia, a pesar de que los valores promedios de Proteínas Totales y Albúmina estuvieron por encima de los rangos de referencia para los tres grupos de cáncer; y el valor promedio del cáncer del sistema digestivo estuvo ligeramente por debajo del rango de referencia. Con respecto al valor de las globulinas, podemos inferir que el cáncer del sistema digestivo tuvo mayor concentración (5.31 g/dL) lo cual explicaría por qué el Índice A/G salió por debajo del valor de referencia, seguido del cáncer del sistema reproductor y el cáncer de mama (4.59 y 3.29 g/dL, respectivamente).

El estudio de Guner y Seker⁽¹⁸⁾ mostró valores promedios referenciales con respecto a los ensayos de Proteínas Totales y Albúmina, ellos propusieron que valores superiores a 1.47 del índice A/G pueden tener un efecto en el pronóstico y supervivencia de los pacientes que presentan cáncer testicular. Tomando esta referencia, el cáncer de mama tendría un mejor pronóstico con respecto a los otros 2 grupos de cánceres estudiados.

Finalmente, y a pesar de las limitaciones, con los resultados discutidos se puede proponer que el estado óxido-reductor sérico es significativamente diferente entre los grupos de cáncer evaluados en base a los tres indicadores con valor estadísticamente significativo. Así, los ensayos ABTS^{•+}, TBARS y el Índice A/G serían los indicadores potenciales para la determinación de capacidad antioxidante total, daño oxidativo y actividad bioquímica respectivamente, y que además puedan servir como marcadores probables en el laboratorio clínico que acompañen en el seguimiento de los cánceres estudiados.

También es necesario mencionar que esta primera contribución con parámetros del estado óxido-reductor en pacientes agrupados en tres tipos de cáncer, dará lugar a la búsqueda de nuevos marcadores que puedan ser de utilidad y aplicación en el laboratorio clínico como aporte para el manejo del curso de la enfermedad del cáncer.

CAPÍTULO V: CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

- Los tres tipos de indicadores del estado óxido-reductor: el ensayo de capacidad antioxidante total por el ensayo ABTS^{•+}, el ensayo de daño oxidativo (TBARS) y el ensayo bioquímico de Índice A/G mostraron significancia estadística en los tres grupos de cáncer estudiados.
- El cáncer del sistema reproductor mostró mayor capacidad antioxidante por el ensayo ABTS^{•+} frente al cáncer del sistema digestivo (valor $p < 0.01$) y frente al cáncer de mama (valor $p < 0.05$).
- El cáncer del sistema reproductor mostró el mayor daño oxidativo (TBARS); frente al cáncer de mama (valor $p < 0.01$) y frente al cáncer del sistema digestivo (valor $p < 0.05$).
- El cáncer de mama mostró el mayor Índice A/G; frente a los otros dos grupos de cáncer del sistema digestivo y reproductor (valor $p < 0.01$ en ambos casos).
- Los ensayos ABTS^{•+}, TBARS e Índice A/G pueden servir como indicadores potenciales para la determinación de la actividad óxido-reductora en pacientes con los grupos de cáncer estudiados.

5.2 RECOMENDACIONES

- Trabajar con grupo control para una mejor comprensión de la actividad óxido-reductora frente a los pacientes con los tipos de cáncer que se deseen evaluar.
- Estudiar los tipos de cáncer más frecuentes en un hospital con afluencia de pacientes objetivos en el estudio a realizar para obtener un mejor panorama de selección.
- Considerar otros marcadores de la actividad oxido-reductora para poder estimar si existe significancia con los grupos de cáncer estudiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López Laur JD, Abud M, López Fontana C, Silva J, Cisella Y, Pérez Elizalde R, et al. Poder antioxidante y daño celular en el carcinoma de próstata. Arch Esp Urol Ed Impresa. junio de 2008;61(5):563-9.
2. Hecht F, Pessoa CF, Gentile LB, Rosenthal D, Carvalho DP, Fortunato RS. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med. abril de 2016;37(4):4281-91.
3. Saed GM, Diamond MP, Fletcher NM. Updates of the role of oxidative stress in the pathogenesis of ovarian cancer. Gynecol Oncol. 1 de junio de 2017;145(3):595-602.
4. Atay AE, Esen B, Gokmen ES. Chapter 3 - Oxidative Stress and Gastrointestinal System Cancers. En: Gracia-Sancho J, Salvadó J, editores. Gastrointestinal Tissue [Internet]. Academic Press; 2017 [citado 9 de febrero de 2022]. p. 29-51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128053775000035>
5. Carini F, Mazzola M, Rappa F, Jurjus A, Geagea AG, Al Kattar S, et al. Colorectal Carcinogenesis: Role of Oxidative Stress and Antioxidants. Anticancer Res. septiembre de 2017;37(9):4759-66.
6. Cáncer [Internet]. [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
7. Estadísticas del cáncer - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2015 [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
8. 21.pdf [Internet]. [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2017/21.pdf>
9. Influencia de la dieta sobre marcadores plasmáticos de estrés oxidativo en humanos [Internet]. [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000500006

10. Soung NK, Kim BY. Psychological stress and cancer. *J Anal Sci Technol*. 3 de noviembre de 2015;6(1):30.
11. Catherine Sánchez N. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de julio de 2013;24(4):553-62.
12. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 4 de marzo de 2011;144(5):646-74.
13. Mitchell C, <https://www.facebook.com/pahowho>. OPS/OMS | El diagnóstico temprano del cáncer salva vidas y reduce los costos de tratamiento [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2017 [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12946:early-cancer-diagnosis-saves-lives-cuts-treatment-costs&Itemid=1926&lang=es
14. Pruebas para diagnosticar el cáncer de origen primario desconocido [Internet]. [citado 2 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-origen-primario-desconocido/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
15. Por qué tu médico podría solicitar un análisis de sangre para la detección de cáncer [Internet]. Mayo Clinic. [citado 2 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cancer/in-depth/cancer-diagnosis/art-20046459>
16. Obregón O, Lares M del C, Castro J, Garzazo G. Potencial de oxidación de las Lipoproteínas de baja densidad en una población normal y en una población con diabetes mellitus tipo 2. *Arch Venez Farmacol Ter*. 2004;23(1):25-9.
17. Huamán MO, Cerna-Barco J, Correa-López LE, Beltran-Garate B, -Vargas JADLC, Huamán MO, et al. Albumina e índice neutrófilo-linfocito como

predictores de estadio tumoral en pacientes con cáncer gástrico. Rev Fac Med Humana. abril de 2020;20(2):268-75.

18. Guner E, Seker KG. The role of preoperative albumin to globulin ratio in predicting prognosis in testicular cancer patients. Actas Urol Esp Engl Ed. 1 de septiembre de 2020;44(7):469-76.
19. Diagnóstico del cáncer [Internet]. [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer/diagnostico-cancer>
20. Tratamiento del cáncer - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2015 [citado 28 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento>
21. Tipos de tratamiento - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2017 [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>
22. El pronóstico del cáncer - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2014 [citado 28 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/pronostico>
23. Cáncer de mama - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 12 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>
24. Cáncer de mama [Internet]. [citado 12 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
25. Cancer Facts and Statistics [Internet]. [citado 8 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html>
26. Osorio Bazar N, Bello Hernández C, Vega Bazar L, Osorio Bazar N, Bello Hernández C, Vega Bazar L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. Rev Cuba Med Gen Integral [Internet]. junio de 2020 [citado 12 de febrero de

2022];36(2). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252020000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es

27. Sifuentes-Álvarez A, Castañeda-Martínez LY, Lugo-Nevares M, Reyes-Romero MA. Factores de riesgo asociados con el cáncer de mama en mujeres del estado de Durango, México. *Ginecol Obstet México*. 15 de noviembre de 2015;83(11):662-9.
28. Asua Batarrita J. Mamografía y detección precoz del cáncer de mama. *Rev Esp Salud Pública*. octubre de 2005;79(5):517-20.
29. Análisis para detectar el cáncer de mama: detección, diagnóstico y control [Internet]. *Breastcancer.org*. 2021 [citado 12 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos>
30. Hernández DE. Tratamiento médico del cáncer de mama. *Gac Médica Caracas*. abril de 2007;115(2):109-12.
31. Kunradi Vieira FG. Factors associated with oxidative stress in women with breast cancer. *Nutr Hosp*. 1 de mayo de 2011;(3):118-26.
32. Castro GD, Maciel ME, Quintans LN, Castro JA. Mecanismos involucrados en el cáncer de mama por consumo de alcohol y alternativas para su prevención. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. :20.
33. Palmero Picazo J, Tron Gómez MS, Tovar Torres S. Cáncer gástrico. *Aten Fam*. 10 de octubre de 2018;25(4):169.
34. Buján Murillo S, Bolaños Umaña S, Mora Membreño K, Bolaños Martínez I, Buján Murillo S, Bolaños Umaña S, et al. Carcinoma gástrico: revisión bibliográfica. *Med Leg Costa Rica*. marzo de 2020;37(1):62-73.
35. Barboza Besada E. Cáncer de estómago. *Rev Medica Hered*. abril de 1996;7(2):87-100.

36. Sierra R. Cáncer gástrico, epidemiología y prevención. *Acta Médica Costarric.* junio de 2002;44(2):55-61.
37. Morales Díaz M, Corrales Alonso S, Vanterpoll Héctor M, Avalos Rodríguez R, Salabert Tortolo I, Hernández Diaz O. Cáncer gástrico: algunas consideraciones sobre factores de riesgo y *Helicobacter pylori*. *Rev Médica Electrónica.* abril de 2018;40(2):433-44.
38. Sezikli M, Çetinkaya ZA, Güzelbulut F, Yeşil A, Coşgun S, Kurdaş OÖ. Supplementing vitamins C and E to standard triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pharm Ther.* junio de 2012;37(3):282-5.
39. Estadísticas importantes sobre el cáncer colorrectal [Internet]. [citado 28 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-recto/acerca/estadisticas-clave.html>
40. Hano García OM, Wood Rodríguez L, Galbán García E, Abreu Vázquez M del R. Factores de riesgo para el cáncer colorrectal. *Rev Cuba Med.* junio de 2011;50(2):118-32.
41. Mandal P. Potential biomarkers associated with oxidative stress for risk assessment of colorectal cancer. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* junio de 2017;390(6):557-65.
42. Pruebas para detectar el cáncer colorrectal [Internet]. [citado 13 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
43. Bixquert Jiménez M. Diagnóstico precoz del cáncer colorrectal: ¿Programas de reducción de demora diagnóstica o, mejor, de cribado? *Rev Esp Enfermedades Dig.* mayo de 2006;98(5):315-21.
44. Wang Z, Li S, Cao Y, Tian X, Zeng R, Liao DF, et al. Oxidative Stress and Carbonyl Lesions in Ulcerative Colitis and Associated Colorectal Cancer. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:9875298.

45. Pettersen K, Monsen V, Pettersen C, Overland H, Pettersen G, Samdal H, et al. DHA-induced stress response in human colon cancer cells - Focus on oxidative stress and autophagy. *Free Radic Biol Med*. 1 de noviembre de 2015;90.
46. Ruiz López AI, Pérez Mesa JC, Cruz Batista Y, González Lorenzo LE. Actualización sobre cáncer de próstata. *Correo Científico Méd*. septiembre de 2017;21(3):876-87.
47. Savón Moiran L, Savón Moiran L. Cáncer de próstata: actualización. *Rev Inf Científica*. febrero de 2019;98(1):117-26.
48. Ortiz J, Almoguer E. La eficiencia del índice de PSA libre en el diagnóstico del cáncer de próstata. *An Fac Med*. enero de 2015;76(1):27-32.
49. Novoa-Vargas A. Historia natural del cáncer de ovario. *Ginecol Obstet México*. 2014;10.
50. Rodríguez Reigosa JE, Guerrero García LP, Esperón Noa RP, Linchenat Lambert A, Silveira Pablos JM, Díaz Ortega I, et al. Cáncer de ovario en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba: 2001 a 2005. *Rev Cuba Cir*. marzo de 2009;48(1):0-0.
51. Estudillo RG. El cáncer de ovario, el asalto del homicida invisible. *Rev Fac Med UNAM*. 2014;57(1):24-30.
52. Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:8589318.
53. Lozano Casanova J, Barrios MA, Pedrosa Amado A. Radicales libres y antioxidantes, realidades y perspectivas. *Rev Arch Méd Camagüey*. abril de 1997;1(2):0-0.
54. Chiurchiù V, Maccarrone M. Chronic inflammatory disorders and their redox control: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 1 de noviembre de 2011;15(9):2605-41.

55. García-Macia M. Reflexión acerca del estudio del estrés oxidativo en la investigación reciente. Medwave [Internet]. 1 de febrero de 2012 [citado 16 de febrero de 2022];12(02). Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Perspectivas/Editorial/5299>
56. Avello M, Suwalsky M. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. Atenea Concepc. 2006;(494):161-72.
57. Fang FC. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. Nat Rev Microbiol. octubre de 2004;2(10):820-32.
58. Elejalde Guerra JI. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. An Med Interna. junio de 2001;18(6):50-9.
59. Estrés Oxidativo y Sistema de Defensa Antioxidante | PDF | Antioxidante | Enzima [Internet]. Scribd. [citado 13 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/444539519/5-Estres-Oxidativo-y-Sistema-de-Defensa-Antioxidante-pdf>
60. Rodríguez Perón JM, Menéndez López JR, Trujillo López Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. Rev Cuba Med Mil. marzo de 2001;30(1):15-20.
61. Pérez Gastell PL, Pérez de Alejo JL. Métodos para medir el daño oxidativo. Rev Cuba Med Mil. diciembre de 2000;29(3):192-8.
62. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of «antioxidant power»: the FRAP assay. Anal Biochem. 15 de julio de 1996;239(1):70-6.
63. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. Free Radic Biol Med. 1 de mayo de 1999;26(9):1231-7.

64. Özyürek M, Güçlü K, Tütem E, Başkan KS, Erçağ E, Çelik SE, et al. A comprehensive review of CUPRAC methodology. *Anal Methods*. 1 de noviembre de 2011;3(11):2439-53.
65. Buege JA, Aust SD. [30] Microsomal lipid peroxidation. En: Fleischer S, Packer L, editores. *Methods in Enzymology* [Internet]. Academic Press; 1978 [citado 9 de febrero de 2022]. p. 302-10. (Biomembranes - Part C: Biological Oxidations; vol. 52). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0076687978520326>
66. RR.N°01992-R-17_Codigo_de_Etica_de_Investigacion_UNMSM.pdf [Internet]. [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: http://upg.derecho.unmsm.edu.pe/archivos/informacion_grado/RR.N%C2%B001992-R-17_Codigo_de_Etica_de_Investigacion_UNMSM.pdf
67. Zarrini A, Moslemi D, Parsian H, Vessal M, Mosapour A, Kelagari Z. The status of antioxidants, malondialdehyde and some trace elements in serum of patients with breast cancer. *Casp J Intern Med*. 1 de enero de 2016;7:31-6.
68. Rasic I, Rašić A, Akšamija G, Radović S. The Relationship Between Serum Level of Malondialdehyde and Progression of Colorectal Cancer. *Acta Clin Croat*. 1 de septiembre de 2018;57:411-6.
69. Wu R, Feng J, Yang Y, Dai C, Lu A, Li J, et al. Significance of Serum Total Oxidant/Antioxidant Status in Patients with Colorectal Cancer. *PLOS ONE*. 19 de enero de 2017;12:e0170003.
70. Papila Kundaktepe B, Sozer V, Durmus S, Kocael P, Kundaktepe F, Papila C, et al. The evaluation of oxidative stress parameters in breast and colon cancer. *Medicine (Baltimore)*. 19 de marzo de 2021;100:e25104.
71. Yerizel E, Astria N, Khambri D. Role of malondialdehyde (MDA) in patients with breast cancer diseases. *Acta Biochim Indones*. 8 de febrero de 2020;2.

72. Audah A. ROLE OF MALONDIALDEHYDE (MDA) AND NITRIC OXIDE (NO) IN PATIENTS WITH BREAST CANCER DISEASES . Int J Adv Res. 30 de septiembre de 2018;6:1072-6.
73. Didžiapetrienė J, Bublevic J, Smailyte G, Kazbarienė B, Stukas R. Significance of blood serum catalase activity and malondialdehyde level for survival prognosis of ovarian cancer patients. Medicina (Mex). 31 de diciembre de 2014;50.
74. Valenzuela-Landaeta K, Rojas P, Basfi-fer K. Evaluación nutricional del paciente con cáncer. Nutr Hosp. abril de 2012;27(2):516-23.
75. Valencia-Mariñas HD, Yan-Quiroz EF. Hipoalbuminemia sérica preoperatoria como factor pronóstico de sobrevida en carcinoma gástrico avanzado resecable. Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo. 2014;5-9.

ANEXOS

ANEXO N° 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. DATOS DE LA PACIENTE:

- Nombre y apellidos del participante:
- Código asignado para la evaluación:
- Número de historia:
- Edad:
- Estatura:
- Peso:
- Sexo: M / F
- Antecedentes familiares de enfermedad: Si / No
- Procedencia
 - Costa / Sierra / Selva

2. DATOS DE LOS ESTUDIOS:

- Diagnóstico clínico:
- Fecha de diagnóstico:
- Datos de tratamiento:
- Consumo de algún suplemento vitamínico: Si / No
- Presencia de alguna otra enfermedad (especificar si se presenta):
- Otros:

3. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

- Resultados obtenidos por el ensayo MDA:
..... μ mol TBARS/ mL plasma
- Resultados obtenidos por el ensayo FRAP:
..... mg A.A / mL plasma
- Resultado obtenido por el ensayo TEAC – III:
..... % de inhibición del radical ABTS

Mg. MIGUEL H. SANDOVAL VEGAS
DOCENTE
FACULTAD DE MEDICINA - UNMSM



04 SEP 2019

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARIBISBO LOAYZA"
Dr. JUAN LEÓN OSORIO
Presidente del Comité Institucional
de Ética de Investigación

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. DATOS DEL PACIENTE:

- Nombre y apellidos del participante:
- Código asignado para la evaluación:
- Edad:
- Estatura:
- Peso:.....
- Sexo: M / F
- Antecedentes familiares de enfermedad: No / Sí
(Especificar si marcó sí).....

2. DATOS DE LOS ESTUDIOS:

- Diagnóstico clínico:
- Fecha de diagnóstico:
- Datos de tratamiento:
- Consumo de algún suplemento nutricional: No / Sí
(Especificar si marcó sí).....
- Presencia de alguna otra enfermedad (especificar si se presenta):
.....

3. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

- Resultados del ensayo MDA: μ mol TBARS/ mL plasma
- Resultados del ensayo FRAP: mg A.A / mL plasma
- Resultado del ensayo TEAC – III: % de inhibición del radical ABTS

04 SEP 2019
MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL REGIONAL "ARCIBISPADO LOAYZA"
Juan María Cordero
Presidente del Comité Institucional
de Ética en Investigación



[Handwritten Signature]
S/OIA SUAREZ CONZA
Cod. Doc. 067547

4

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. DATOS DEL PACIENTE:

- Nombre y apellidos del participante:
- Código asignado para la evaluación:
- Edad:
- Estatura:
- Peso:.....
- Sexo: M / F
- Antecedentes familiares de enfermedad: No / Sí
(Especificar si marcó sí).....

2. DATOS DE LOS ESTUDIOS:

- Diagnóstico clínico:
- Fecha de diagnóstico:
- Datos de tratamiento:
- Consumo de algún suplemento nutricional: No / Sí
(Especificar si marcó sí).....
- Presencia de alguna otra enfermedad (especificar si se presenta):
.....

3. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

- Resultados del ensayo MDA:µmol TBARS/ mL plasma
- Resultados del ensayo FRAP: mg A.A / mL plasma
- Resultado del ensayo TEAC – III: % de inhibición del radical ABTS

M. M. Sobrinho
(*M. M. Sobrinho*)
COD DOC : 066702

04 SEP 2019
MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO JOAQUÍN"
Dr. Juan Leizaola
Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación

ANEXO N° 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO "A"	
(Adultos)	
Título del estudio	"Asociación del daño oxidativo sérico en pacientes con el cáncer de cérvix, piel y estómago en dos hospitales de Lima Metropolitana, 2019"
Institución	Universidad Nacional Mayor de San Marcos

BREVE DESCRIPCIÓN

El estudiante de 5to año de la carrera de Tecnología Médica en la especialidad de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica y practicante interno del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Omar Anchante Mayandía está realizando esta investigación con el objetivo de determinar una asociación entre los tipos de cáncer mencionados y el daño oxidativo medidos en sangre (el daño oxidativo es una condición en la cual hay un desequilibrio debido a la baja capacidad antioxidante dentro de las células de nuestro cuerpo). Para lo cual se está buscando participantes que padezcan estas patologías para realizar tres pruebas (ensayo MDA, ensayo FRAP y ensayo TEAC III); estos ensayos sirven para determinar la capacidad antioxidante total de su organismo medido en sangre. De esta manera, usted puede aportar de forma valiosa a una contribución del conocimiento participando en el presente estudio.

En efecto, mediante la revisión de las Historias Clínicas respectivas, se sabe por parte del investigador que usted puede ser un participante potencial de este estudio y de esta manera se le pide de una manera formal su voluntad a participar.

Procedimiento

1. Una vez que usted ha aceptado el presente consentimiento informado, se procederá a explicarle de manera sencilla la técnica de toma de muestra a realizar.
2. Se preparará los materiales de toma de muestra, y se le tomará una muestra sanguínea por punción venosa con tubos con sistema al vacío, extrayendo aproximadamente entre 5 a 6 mL de sangre. La toma de muestra se ejecutará en el brazo más accesible, previa asepsia.
3. Si en caso el paso 2 no consigue realizarse con satisfacción, se le preguntará nuevamente a usted si desea que se le extraiga sangre del otro brazo. En caso que diga que sí se recolectará sangre con el procedimiento anteriormente mencionado. En caso diga no se pondrá fin al procedimiento.
4. Una vez terminado el proceso de toma de muestra, usted está en condiciones de preguntarle al investigador algunas dudas o inquietudes con respecto al presente trabajo.

Riesgos

Los riesgos que pueden presentarse están involucrados en el proceso de la toma de muestra, en la cual puede haber un hematoma en algunos casos, producto del procedimiento realizado; en caso de que esto pase, la recuperación será en el transcurso del día.

Beneficios

Su participación no tiene algún beneficio directo alguno; sin embargo, se le brinda la oportunidad de acceder a la información de los resultados obtenidos por las tres pruebas a realizar de forma gratuita, para esto puede llamar al número del investigador (977603552) con los datos del paciente o mandar un mensaje al correo omar.anchante@unmsm.edu.pe. Los resultados serán entregados por esta última vía.

Costos y compensación

No deberá pagar nada por participar en el estudio, de la misma forma, no recibirá un incentivo económico ni de otra índole.

Confidencialidad

Se solicita su participación de manera completamente voluntaria. Sus datos serán protegidos y guardados en archivos confidenciales perteneciente solo al investigador. Una vez terminado el estudio, todos los resultados serán eliminados. Si los resultados son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de las personas que participaron en este estudio.

Derechos del participante

Si decide participar en el estudio, puede retirarse del mismo en cualquier momento sin inconveniente alguno. Si usted tiene alguna duda ética con respecto a este trabajo de investigación puede comunicarse con el investigador al número 977603552; con el Presidente del comité de Ética de la Facultad de Medicina de San Fernando, el Dr. Ricardo Terukina Terukina al número 6177000 anexo 4626 o al correo ceifm555@gmail.com; con el Presidente del Comité de Ética del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, el Dr. Juan Lema Osoreo al número 6144646 anexo 5201 o al correo ciomshnal@gmail.com.

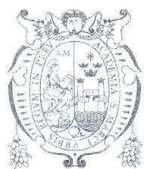
DECLARACIÓN Y CONSENTIMIENTO

Acepto y declaro mediante este documento que he sido informado plenamente sobre el trabajo de investigación, así mismo se le informó sobre el objeto del estudio, sus beneficios y sus riesgos; se me ha descrito el procedimiento y me fueron aclaradas todas las dudas con respecto al presente estudio.

En consecuencia, doy mi consentimiento para participar en el estudio descrito.

.....
.....		
Nombre y Apellidos del participante	Firma	Fecha
Omar Anchante Mayandía. Investigador
	Firma	Fecha

ANEXO N°3: APROBACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS POR COMITÉ DE ÉTICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Medicina
Comité de Ética en Investigación
"Año de la lucha contra la corrupción y la impunidad"



ACTA N°. 19-0030

CÓDIGO DE PROYECTO: N°.0030

ACTA DE EVALUACIÓN ÉTICA

En Lima, a los doce días del mes de junio de 2019, se realizó la **revisión ética expeditiva** de las recomendaciones Metodológicas y Éticas incorporadas como sugerencias de corrección al proyecto: **"Asociación del daño oxidativo sérico en pacientes con cáncer de cérvix, piel y estómago en 2 Hospitales de Lima Metropolitana 2019"**, presentado por el alumno Omar Reynaldo Anchante Mayandía, ha cumplido satisfactoriamente.

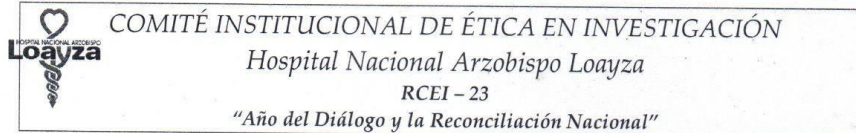
"El presente documento tiene vigencia a partir de la fecha y expira el 11 de junio del 2020"

RESULTADO: PROYECTO APROBADO


Dr. RICARDO TERUKINA TERUKINA
Presidente
del Comité de Ética de Investigación

Lima, 12 de junio del 2019

ANEXO N° 4: APROBACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS POR COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA



Lima, 04 de setiembre del 2019

CARTA N° 185 -CIEI-HNAL-2019

Doctor
Mario Carrión Chambilla
Presidente del Comité de Investigación Institucional
Hospital Nacional Arzobispo Loayza
Presente:

Ref.: Exp. 17263 "Asociación del daño oxidativo sérico en pacientes con el cáncer de cérvix, piel y estómago en dos hospitales de Lima metropolitana, 2019".

De nuestra consideración:

Por medio de la presente lo saludamos cordialmente y le comunicamos que el **Comité Institucional de Ética en Investigación** acordó **LA APROBACIÓN** del proyecto de investigación de la referencia, presentados por Omar Reynaldo Anchante Mayandia.

Se aprueba el siguiente documento:

- Proyecto de Investigación: "Asociación del daño oxidativo sérico en pacientes con el cáncer de cérvix, piel y estómago en dos hospitales de Lima metropolitana, 2019".
- Formato de consentimiento informado "A" (Anexo 1)
- Formato de consentimiento informado "B" (Anexo 1)
- Ficha de recolección de datos (Anexo 3)

Sin otro particular, quedamos de usted.

Atentamente,


MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dr. Juan Lima Osóres
Presidente del Comité Institucional
de Ética en Investigación



JLO/
Jessica P.
Cc. Archivo

Av. Alfonso Ugarte 848 - Lima - Fono 614-4646 anexo 5201



ANEXO N°5: REQUISITOS PARA LA PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS EN EL HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA

COMITÉ DE INVESTIGACION INSTITUCIONAL

REQUISITOS PARA LA APROBACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

- Solicitud del Interesado, dirigido a la **DR. JUAN ENRIQUE MACHICADO ZUÑIGA** Director General del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (*En caso de que la autorización la solicite para revisión de Historias clínicas, Encuestas etc. debe mencionarlo en la solicitud*) en la parte posterior de la solicitud debe figurar el teléfono y correo del Investigador adjuntando lo siguiente:

⇒ DEL INVESTIGADOR:

- Proyecto de Investigación (PI), en formato electrónico Word (*) al correo: comitedeinvestigacionhnal@gmail.com
- Adjuntar caratula de su proyecto de Investigación, el título del Proyecto debe coincidir en todos los formatos llenados.
- **Carta de Aprobación del Comité de Ética del Hospital Arzobispo Loayza (Personal nombrado del Hospital) o de la Universidad (en el caso de estudiantes de pre o posgrado)**
- **Carta de la Universidad donde presente al Estudiante (Investigador) y se reconozca a un miembro activo del hospital como Responsable Institucional.**
- Carta de Aceptación del Profesional de nuestra institución (***) como Responsable Institucional.
- Carta de Conveniencia y Factibilidad del Departamento o Servicio Médico
- Carta de Compromiso del Investigador
- Declaración Jurada de autenticidad del Proyecto de Investigación (Sólo para Investigador Principal)
- Nómina de Equipo de Investigación.
- Constancia de haber llevado el curso **"Conducta Responsable en Investigación"** desarrollado por el CONCYTEC (a partir del 01 de junio de 2018), el cual puede acceder a través de la página del DINA al siguiente Link: <https://dina.concytec.gob.pe/> y en la parte superior derecha, haga clic en "Iniciar sesión".
- **Copia donde conste que ha remitido al correo del COMITÉ DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONAL (comitedeinvestigacionhnal@gmail.com) su Proyecto de Investigación**

- **La documentación presentada no debe contener enmiendas ni tachaduras.**

(*) Usar tipo de letra: Times New Roman, número 12, con interlineado de 1.5 y margen de 2.5 cm.

(***) Para investigadores que NO pertenezcan a la institución

NOTA: cualquier observación que realice el revisor sobre el proyecto y no sea subsanado en un plazo máximo de 30 días calendario, el expediente será cerrado y declarado en abandono, debiendo reiniciar el trámite de así considerarlo.

- ⇒ ACERCARSE A LA OFICINA DE COMITÉ DE INVESTIGACION PARA VERIFICACION DE DOCUMENTOS Y V° B° ANTES DE SER PRESENTADOS A MESA DE PARTE

Presentar todos los Requisitos a Mesa de Partes de Dirección General.

MCCH/gac

Comité de Investigación Institucional
Teléfono: 6144646 Anexo: 2302

ANEXO N° 6: APROBACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS POR EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la Lucha contra la Corrupción e Impunidad"

DIRECCIÓN GENERAL

Lima, 06 de Setiembre del 2019

CARTA N° 488 - HNAL-DG- 2019

Alumno
OMAR REYNALDO ANCHANTE MAYANDÍA
Investigador Principal
Presente.-

Ref.: Aprobación de Proyecto de Investigación
Expediente N° 17263-2019

De mi mayor consideración:

Me dirijo a Usted para saludarlo cordialmente y acusar recibo de vuestra solicitud de autorización para ejecución del Proyecto de Investigación, titulado: "ASOCIACION DEL DAÑO OXIDATIVO SÉRICO EN PACIENTES CON EL CÁNCER DE CÉRVIX, PIEL Y ESTÓMAGO EN 2 HOSPITALES DE LIMA METROPOLITANA, 2019".

Al respecto informamos que teniendo la opinión favorable del Presidente del Comité de Ética en Investigación-Facultad de Medicina-UNMSM (ACTA N° 19-0030- CÓDIGO DE PROYECTO N°.0030, de fecha 12 de junio del 2019), validación del Comité Institucional de Ética en Investigación (CARTA N° 185-CIEI-HNAL-2019, de fecha 04 de Setiembre del 2019), V° B° del Jefe del Servicio de Oncología Médica -HNAL, del Comité de Investigación Institucional-HNAL (Informe de Evaluación de Proyecto de Investigación No 057-19-HNAL-CII-2019, de fecha 19 de Agosto del 2019), y de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación-HNAL (MEMORANDUM N° 105-19/HNAL-OAdeI-CII-2019, de fecha 05 de Setiembre del 2019), esta Dirección autoriza la realización del Proyecto de Investigación antes mencionado.

Es preciso señalar, que el mencionado Proyecto de Investigación estará bajo la asesoría y supervisión del DR. ROLIG ALIAGA CHAVEZ, Jefe del Servicio de Oncología Médica de nuestra Institución (OFICIO N° 1230/FM-EPTM/2019, de fecha 05 de julio 2019), el cual se compromete como tutor a vigilar el cumplimiento de las normas institucionales y éticas del hospital, hacer el seguimiento en cuanto a la ejecución del proyecto y garantizar la entrega de un ejemplar del informe final.

Se le informa que la vigencia de esta aprobación es por el período de un año a partir de la fecha, luego de lo cual de ser necesario, tendría que solicitar una renovación de Extensión de Tiempo y que los trámites deben realizarse dos meses antes de su vencimiento.

Sin otro particular, hago propicia la oportunidad para expresarles mi especial consideración.

Muy Atentamente,



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dr. JUAN ENRIQUE MACHICADO ZUÑIGA
DIRECTOR GENERAL
C.M.F. 012888 R.N.E. 983882

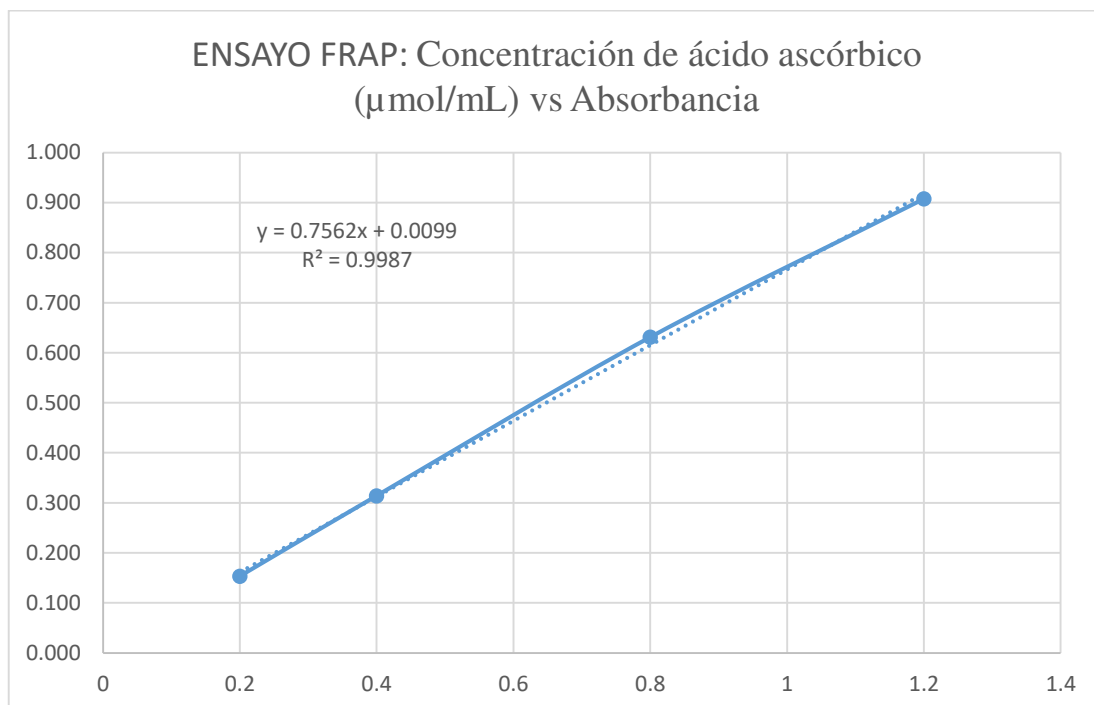
www.hospitalloayza.gob.pe

Av. Alfonso Ugarte 848
Lima 01, Perú
T (511) 614-4646

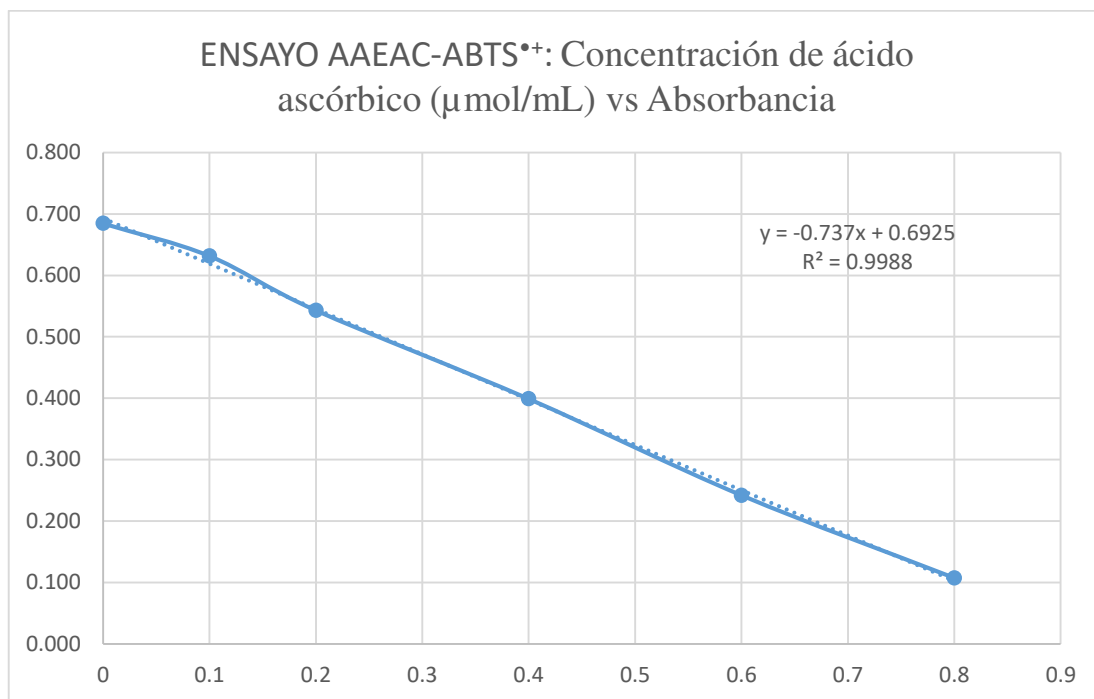
EL PERÚ PRIMERO

N°PC	64	2019	CII
------	----	------	-----

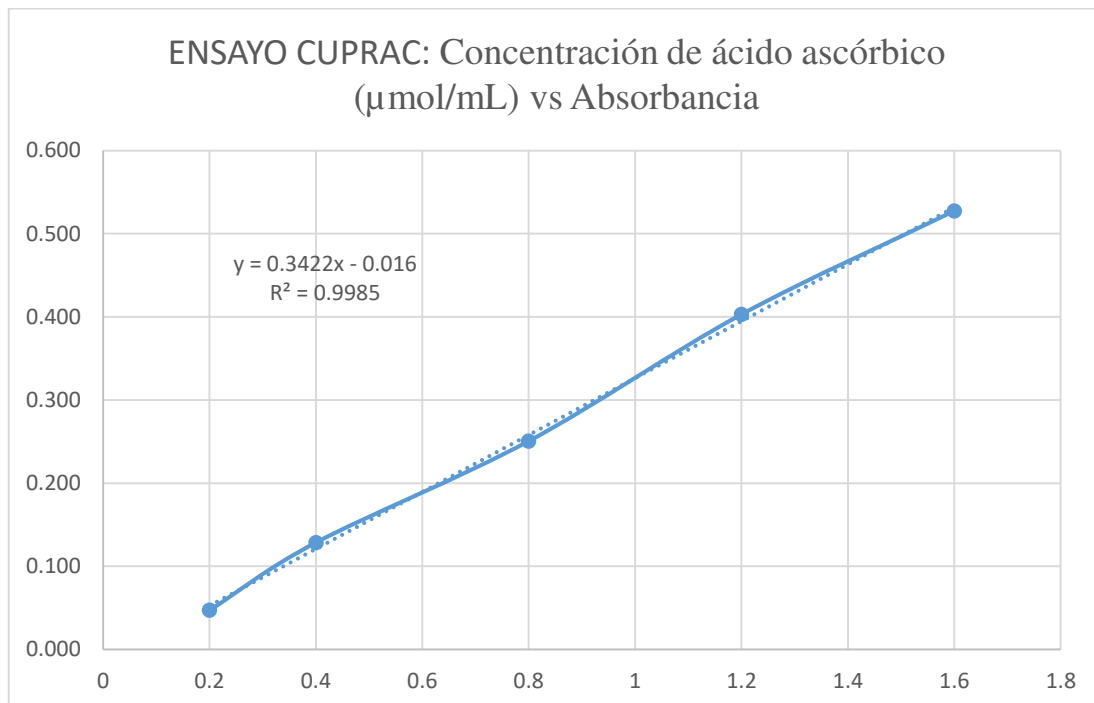
ANEXO N° 7: CURVA DE CALIBRACIÓN EMPLEADA PARA EL ENSAYO DE CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL FRAP



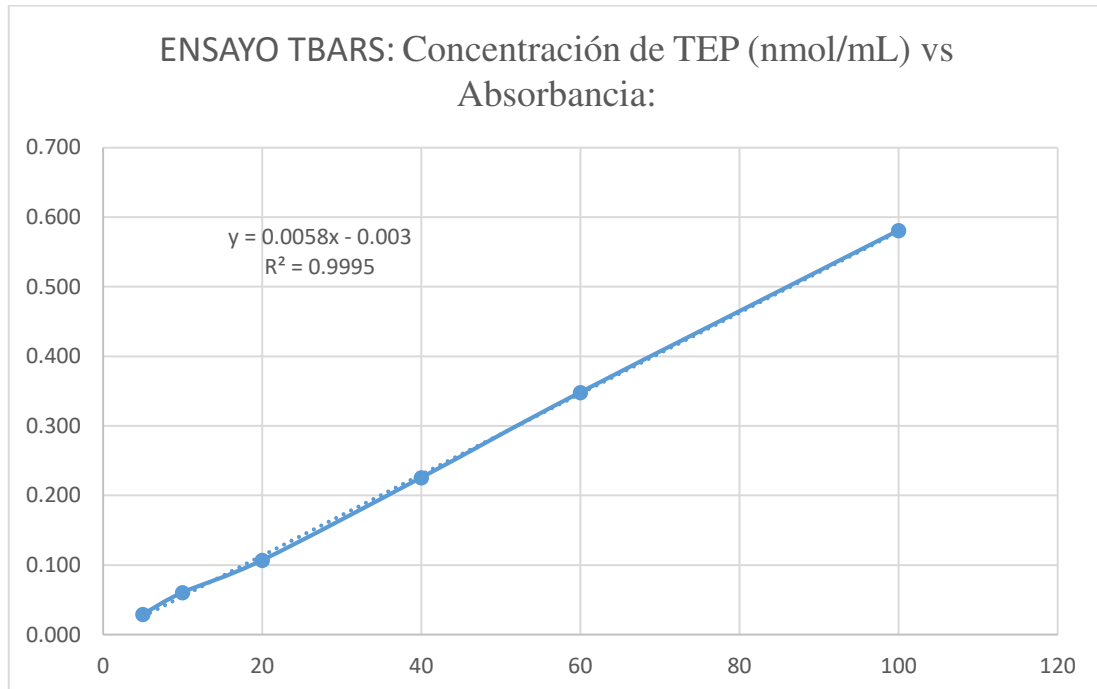
ANEXO N° 8: CURVA DE CALIBRACIÓN EMPLEADA PARA EL ENSAYO DE CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL AAEAC - ABTS^{•+}



ANEXO N° 9: CURVA DE CALIBRACIÓN EMPLEADA PARA EL ENSAYO DE CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL CUPRAC



ANEXO N° 10: CURVA DE CALIBRACIÓN EMPLEADA PARA EL ENSAYO DE DAÑO OXIDATIVO TBARS



ANEXO N° 11: PRUEBA DE NORMALIDAD SEGÚN SHAPIRO – WILK

Pruebas de normalidad

GRUPO	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.	
FRAP	CM	,127	16	,200*	,977	16	,934
	C_SD	,113	17	,200*	,935	17	,267
	C_RD	,126	11	,200*	,981	11	,973
ABTS	CM	,161	16	,200*	,953	16	,546
	C_SD	,182	17	,137	,886	17	,040
	C_RD	,179	11	,200*	,881	11	,108
CUPRAC	CM	,156	16	,200*	,954	16	,554
	C_SD	,205	17	,056	,787	17	,001
	C_RD	,184	11	,200*	,891	11	,144
TBARS	CM	,256	16	,006	,844	16	,011
	C_SD	,120	17	,200*	,952	17	,486
	C_RD	,283	11	,014	,817	11	,016
PROTEINAS	CM	,100	16	,200*	,962	16	,706
	C_SD	,228	17	,020	,893	17	,051
	C_RD	,124	11	,200*	,954	11	,689
ALBUMINA	CM	,110	16	,200*	,968	16	,802
	C_SD	,108	17	,200*	,982	17	,975
	C_RD	,225	11	,126	,895	11	,162
AENTREG	CM	,205	16	,070	,866	16	,024
	C_SD	,148	17	,200*	,954	17	,523
	C_RD	,132	11	,200*	,970	11	,884

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

- El cáncer del sistema digestivo (C_SD) para en ensayo CUPRAC no presenta distribución normal (señalada con una flecha roja)

ANEXO N° 12: EVALUACIÓN DE LA HOMOCEDESTICIDAD POBLACIONAL DE CADA VARIABLE, CONSIDERANDO LAS 3 POBLACIONES

Prueba de Varianzas iguales: FRAP vs CÁNCER	Valor p = 0.109
Prueba de Varianzas iguales: ABTS vs CÁNCER	➔ Valor p = 0.003
Prueba de Varianzas iguales: TBARS vs CÁNCER	Valor p = 0.085
Prueba de Varianzas iguales: PROTEÍNAS vs CÁNCER	➔ Valor p = 0.000
Prueba de Varianzas iguales: ALBÚMINA vs CÁNCER	➔ Valor p = 0.000
Prueba de Varianzas iguales: AENTREG vs CÁNCER	Valor p = 0.018

- Sea "AENTREG" Índice A/G
- Los "valor p" señalados con una flecha roja indican que son grupos que no presentan homocedasticidad